



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA STROJNÍHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF MECHANICAL ENGINEERING

ENERGETICKÝ ÚSTAV

ENERGY INSTITUTE

**INHALÁTORY A NEBULIZÁTORY PRO POUŽITÍ V
MEDICÍNĚ**

INHALERS AND NEBULIZERS FOR MEDICAL USE

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Ondrej Mišík

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. František Lízal, Ph.D.

BRNO 2017

Zadání bakalářské práce

Ústav: Energetický ústav
Student: **Ondrej Mišík**
Studijní program: Strojírenství
Studijní obor: Základy strojního inženýrství
Vedoucí práce: **Ing. František Lízal, Ph.D.**
Akademický rok: 2016/17

Ředitel ústavu Vám v souladu se zákonem č.111/1998 o vysokých školách a se Studijním a zkušebním řádem VUT v Brně určuje následující téma bakalářské práce:

Inhalátory a nebulizátory pro použití v medicíně

Stručná charakteristika problematiky úkolu:

V posledních letech stále více roste počet lidí postižených nemocemi dýchacího systému. Zároveň s tím se zvyšuje poptávka po kvalitních přístrojích pro distribuci léčiva do dýchacích cest. Nebulizátory jsou větší zařízení, která se používají zejména v nemocnicích, v nichž se vytváří aerosol z tekutého léčiva a pacient vdechuje pomocí masky přiložené na obličej. Inhalátory jsou malé přenosné přístroje, které má pacient neustále u sebe. Dle typu se dělí na metered dose inhalers (aerosolové dávkovače) a dry powder inhalers (inhalátory pro práškovou formu léku). Úkolem studenta bude provést rešerši v současnosti dostupných přístrojů a experimentálně ověřit velikostní spektrum generovaných částic z vybraného přístroje.

Cíle bakalářské práce:

- Rešerše metod používaných pro inhalaci léčiva.
- Popis principu základních přístrojů.
- Provedení měření a vyhodnocení kvality generovaného aerosolu na vybraném přístroji.

Seznam doporučené literatury:

HINDS, W. C. Aerosol Technology: Properties, Behavior, And Measurement Of Airborne Particles, Wiley-interscience, 1999, 504 p.

FINLAY, W. The mechanics of inhaled pharmaceutical aerosols. An Introduction, Academic press, San Diego, 2001.

HICKEY, A. J. Pharmaceutical inhalation aerosol technology, Marcel Dekker, New York, 2004.

Termín odevzdání bakalářské práce je stanoven časovým plánem akademického roku 2016/17

V Brně, dne

L. S.

doc. Ing. Jiří Pospíšil, Ph.D.
ředitel ústavu

doc. Ing. Jaroslav Katolický, Ph.D.
děkan fakulty

ABSTRAKT

Táto práca podáva rešeršnú štúdiu o inhalačných systémoch, ich histórii, vývoji a súčasnej podobe. Objasňuje princípy bežných inhalačných technológií a približuje dôvody ich výskumu a inovácií. Objasňuje dopad veľkosti častíc inhalačného aerosólu na inhalačnú liečbu. V experimentálnej časti tejto práce sú overené veľkostné distribúcie častíc aerosólov vybraných inhalátorov a určené ich respiračné frakcie.

ABSTRACT

This work provides a research study of inhalation systems, their history, development and current forms. It clarifies the principles of common inhalation technology and focuses on the reasons of their research and their innovations. It focuses on the impact of particle size on inhalation therapy. The experimental part of this work deals with the measurement of particle size distributions administered from selected inhalers and determination of respiratory fractions.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

Inhalátor, nebulizátor, aerosólový dávkovač, inhalátor pre práškovú formu lieku, Soft Mist inhalátor, veľkosť častíc, aerosól, respiračná frakcia, depozícia častíc.

KEYWORDS

Inhaler, nebuliser, metered dose inhaler, dry powder inhaler, Soft Mist inhaler, particle size, aerosol, respirable fraction, particle deposition.

Bibliografická citácia

MIŠÍK, O. *Inhalátory a nebulizátory pro použití v medicíně*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta strojního inženýrství, 2017. 59 s. Vedoucí bakalářské práce Ing. František Lízal, Ph.D..

Prehlásenie

Prehlasujem, že som bakalársku prácu na tému Inhalátory a nebulizátory pro použití v medicíně vypracoval samostatne s použitím odbornej literatúry a prameňov uvedených na zozname.

V Brne dňa 25. 5. 2017

.....
Ondrej Mišík

Pod'akovanie

Týmto by som sa chcel poďakovať vedúcemu práce Ing. Františkovi Lízalovi, Ph.D. za jeho čas, drahocenné rady a vľúdnosť pri konzultáciách. Rovnako by som sa chcel poďakovať MUDr. Kristiánovi Bratovi, MVDr. Silvii Bilčíkovej a MUDr. Elene Lízalovej Šujanskej za poskytnutie inhalačných systémov na experiment.

Výsledky publikované v tejto práci sú výstupom výskumnej a vedeckej činnosti NETME Centre, regionálneho výskumného a vývojového centra vybudovaného z finančných prostriedkov Operačného programu Výskum a vývoj pre inovácie v rámci projektu NETME Centre (Nové technológie pro strojírenství), Reg. č.: CZ.1.05/2.1.00/01.0002 a podporovaného v nadväzujúcej fáze udržiateľnosti prostredníctvom projektu NETME CENTRE PLUS (LO1202) za finančného príspevku Ministerstva školstva, mládeže a telovýchovy v rámci účelovej podpory programu "Národní program udržitelnosti I".

Obsah

1	Úvod.....	11
2	Systém depozície a absorpcie aerosólov	12
2.1	Dýchací systém	12
2.2	Depozícia aerosólov	12
2.2.1	Cielená depozícia pri niektorých pľúcnych chorobách	15
2.2.2	Vplyv vlhkosti na veľkosť častice.....	16
2.3	Absorpcia terapeutických aerosólov v pľúcach	16
2.3.1	Rýchlosť absorpcie	17
2.4	Príprava vhodných aerosólov	18
2.4.1	Mletie (Milling).....	18
2.4.2	Spray drying (SD)	18
2.4.3	Spray freeze drying (SFD)	19
2.4.4	Supercritical fluid technology (SF)	19
2.4.5	Mikrokryštalizácia	19
3	Inhalačné systémy	20
3.1	História a vývoj inhalačných zariadení	20
3.1.1	Inhalačná liečba v staroveku	20
3.1.2	Inhalačná liečba od stredoveku po priemyselnú revolúciu.....	21
3.1.3	Inhalačná liečba medzi 1760–1955	21
3.1.4	Aerosólové dávkovače (pMDI) 1956–1986	23
3.1.5	Vývoj DPIs a nebulizátorov medzi 1956–1986.....	23
3.1.6	Vývoj inhalačných systémov od roku 1987 po súčasnosť	23
3.2	Inhalačné systémy súčasnosti a ich technológie	25
3.2.1	Nebulizátory	25
3.2.2	Aerosólové dávkovače (pMDI)	29
3.2.3	Soft Mist inhalátory (SMI)	31
3.2.4	Inhalátory pre práškovú formu lieku (DPI)	33
3.2.5	Prášková formulácia	38
4	Experimentálna časť	40
4.1	Metodický rozbor	40
4.1.1	Konvenčný kompresorový nebulizátor	41
4.1.2	Kompresorový nebulizátor InnoSpire® Elegance.....	41
4.1.3	Atrovent®	42

4.1.4	Respimat [®] SMI	42
4.1.5	Inhalátory pre práškovú formu lieku	42
4.2	Výsledky meraní	44
4.2.1	Konvenčný kompresorový nebulizátor	44
4.2.2	Kompresorový nebulizátor InnoSpire [®]	44
4.2.3	Atrovent [®]	45
4.2.4	Placebo [®] Respimat [®]	46
4.2.5	Spiolto [®] Respimat [®]	46
4.2.6	Ultibro [®] Breezhaler [®]	47
4.2.7	ANORO [®] Ellipta [®]	47
4.2.8	Brimica [®] Genuair [®]	48
4.3	Diskusia	49
5	Záver	51
	Zoznam použitých zdrojov	52
	Zoznam použitých skratiek	57
	Zoznam použitých veličín	57
	Zoznam obrázkov	57
	Zoznam tabuliek	59
	Zoznam príloh	59

1 Úvod

Pľúca sú jediný orgán ľudského tela, v ktorom dochádza k priamym výmenám látok medzi krvným obehom a okolím. Veľká miera prekrvenia koncových častí pľúc dáva výbornú príležitosť pre neinvazívne difúzne odovzdanie liečiva krvnému obehu bez veľkého rizika jeho rozloženia a metabolizovania. Inhalačné systémy majú za úlohu zabezpečiť dopravenie týchto liečiv do požadovaných častí pľúc. To je ovplyvnené mnohými faktormi, z čoho jedným z najpodstatnejších je práve veľkostné rozloženie častíc aerosólu produkovaného inhalačnými systémami, ktoré v experimentálnej časti tejto práce preverujem.

Pri niektorých ochoreniach je potrebné dopraviť liečivý aerosól do konkrétnych častí pľúc, či už z dôvodu výskytu príslušných receptorov zabezpečujúcich žiadaný účinok, alebo z dôvodu lokálnych ochorení pľúc, ako napríklad v prípade tumoru. Pri iných je naopak požadovaná čo najväčšia miera absorpcie liečiva do krvného obehu. Preto sú požiadavky na veľkostné rozloženia častíc inhalovaného aerosólu rozdielne pre konkrétne prípady. Vo všeobecnosti sa vo farmaceutickom priemysle za účinnú frakciu veľkostného rozloženia častíc považuje interval od 1 do 5 μm .

Častice väčšie ako horná hranica tohto rozmedzia sú príliš náchylné na depozíciu v horných dýchacích cestách. Častice v rozmedzí od 0,1 do 1 μm vykazujú najnižšiu mieru pľúcnej depozície, a teda sú vynesené z pľúc spolu s výdychom. U častíc menších ako 100 nm je však miera depozície častíc v pľúcach opäť vysoká v dôsledku difúzie a dochádza k nej vo všetkých oblastiach dýchacích ciest. Príprava takých malých častíc je ale náročná a takéto častice sú veľmi náchylné na koaguláciu¹, preto sa pre inhalačnú liečbu v súčasnosti volia väčšie rozmery. [1]

Ďalším podstatným faktorom ovplyvňujúcim účinnosť inhalačných systémov je znalosť správneho používania inhalačného zariadenia a dýchacie schopnosti pacientov. Obmedzené dýchacie schopnosti spôsobujú komplikácie najmä u detí, starších pacientov, či pacientov s veľmi pokročilým štádiom ochorenia. Preto je nutné, aby boli zariadenia určené týmto pacientom čo najviac užívateľsky prispôbené.

V posledných desaťročiach došlo v inhalačných systémoch k veľkému počtu inovácií, preto je v práci spracovaná rešerš v súčasnosti bežne používaných či vyvíjaných zariadení.

¹ Koagulácia je proces, kedy častice aerosólu vzájomne kolidujú a spájajú sa tak do väčších častíc. [1]

2 Systém depozície a absorpcie aerosólov

Inhalácia je neinvazívna metóda dopravovania liečiv do tela, to znamená, že do krvného obehu alebo na cielené miesto sa dostane iba určitá frakcia podanej dávky. Je dôležité vynaložiť úsilie, aby bola táto frakcia čo najväčšia a najúčinnnejšia. To závisí do vysokej miery od miesta depozície, zloženia a rozmerov aerosólu, či správneho použitia inhalačného systému. Pojem aerosól v tejto práci predstavuje suspenziu častíc kvapalnej alebo pevnej fázy v plynnnej.

2.1 Dýchací systém

Hlavnou úlohou dýchacieho systému je okysličovanie organizmu, teda absorpcia kyslíka do krvného obehu. Zdravý človek dýcha v priemere asi 12–15-krát za minútu, čo značí približne 6 – 8 l/min. V pľúcnych alveolách kyslík z vdýchnutého vzduchu pomocou drobných kapilár difunduje do krvného obehu, zatiaľ čo oxid uhličitý putuje opačným smerom a prechádza z obehu do pľúcnych alveol. [2]

Vzduch do tela vstupuje cez nosovú a ústnu dutinu, kde sa ohrieva a zvlhčuje vodnou parou. Ďalej pokračuje cez nosohltan (*Nasopharynx*) a ústnu časť hltanu (*Oropharynx*) k hrtanu (*Larynx*). Toto miesto môžeme považovať za hranicu medzi hornými a dolnými dýchacími cestami. [3]

Tu teda vzduch vstupuje do dolných dýchacích ciest cez priedušnicu (*Trachea*). Dýchacie cesty sa smerom ku koncovým častiam rozvetvia spolu 23-krát. Prvých 16 vetvení tvorí takzvanú konduktívnu oblasť. [2] Tá slúži na prúdenie vzduchu z okolitého prostredia a naspäť. Trachea sa ďalej vetví na priedušky (*Bronchi*) a priedušničky (*Bronchioli*), ktoré zásobujú vzduchom pľúcne lalôčky. Priedušničky, či teda bronchioly, sa postupne rozvetvujú na niekoľko menších priedušničiek, tie sa nazývajú terminálne bronchioly (*Bronchioli Terminales*). [3] Tu sa končí konduktívna časť dýchacích ciest. Zvyšných 7 vetvení tvorí prechodnú a respiračnú zónu, kde dochádza k výmene kyslíka s krvným obehom. [2] Túto zónu tvoria respiračné bronchioly (*Bronchioli Respiratorii*) s priemerom do 0,3 mm ústiace do mechúrikovitých (alveolárnych) kanálikov (*ductuli alveolares*), mechúrikovitých (alveolárnych) váčkov (*sacculi alveolares*) a nakoniec do samotných pľúcnych mechúrikov (*alveoli pulmonis*). [3]

Toto postupné vetvenie značne zväčšuje prierez dýchacích ciest od 2,5 cm² v priedušnici do v súčte približne 11 800 cm² v alveolárnej oblasti. To je príčinou zníženia rýchlosti prúdu v periférnych dýchacích cestách až k veľmi nízkym hodnotám. Odovzdanie kyslíka krvnému obeh prebieha difúziou cez kapiláry v alveolárnom epitele. Tieto kapiláry sú od seba vzdialené iba 0,5 µm. Keďže človek má približne 300 miliónov alveol, plocha, ktorou preniká kyslík do obehu, je v oboch pľúcnych krídlach približne 70 m². [2]

2.2 Depozícia aerosólov

Na dýchacie cesty sa môžeme pozrieť aj ako na obrovský filter, v ktorom sa zachytávajú vdychované častice. Nosové ochlpenie, nosné dutiny, hlasivky, ciliárne bunky na bronchiálnom epitele, to všetko predstavuje prekážky pre prúdenie aerosólu do pľúc. [4] Preto je téma dopravovania liečivých aerosólov na správne miesta zložitá

a stále preberaná. Depozícia častíc v dýchacom trakte je závislá na rozmeroch, hustote, tvare, povrchových vlastnostiach častíc, ale taktiež na dýchacích schopnostiach jednotlivca. [1] V tejto kapitole bude pojednávané o rozmeroch častíc často, takže je potrebné zaviesť niekoľko pojmov. Pojem aerodynamický priemer častice (d_{aer}) je definovaný ako priemer sférickej častice s hustotou 1000 kg/m^3 , teda s hustotou vody, pohybujúcej sa rovnakou rýchlosťou ako samotná častica. [1] Hmotnostný medián aerodynamických priemerov (Mass Median Aerodynamic Diameter), ďalej MMAD, označuje priemer častice, ktorá je mediánom hmotnostného rozloženia častíc, teda 50 % častíc tohto rozloženia ma od nej väčšiu hmotnosť a 50 % menšiu. [4] Počtový medián aerodynamických priemerov (Count Median Aerodynamic Diameter), ďalej CMAD, určuje aerodynamický priemer častice, ktorá sa nachádza v strede početnej distribúcie častíc, to znamená, že počet častíc s väčším priemerom ako tento rozmer je rovnaký ako počet častíc s menším priemerom ako tento rozmer. Z toxikologického hľadiska sú všetky inhalované častice s priemerom menším ako $10 \mu\text{m}$ biologicky účinné. [5] Percentuálna časť dávky, ktorá sa nachádza v požadovanom veľkostnom intervale ($1 - 5 \mu\text{m}$) sa nazýva Fine Particle Fraction (FPF).

Na depozícii aerosólov sa podieľa 5 mechanizmov, ktoré spôsobujú usadzovanie častíc, či už na filtri, vnútornom povrchu pľúc či meracej aparátúre.

Týmito mechanizmami sú:

1. Zachytávanie.
2. Impakcia v dôsledku pôsobenia zotrvačných síl.
3. Difúzia (Brownov pohyb).
4. Gravitačné usádzanie.
5. Elektrostatická príťažlivosť. [1]

Inhalované častice sa usádzajú v rôznych častiach dýchacieho systému v dôsledku komplexného pôsobenia týchto piatich mechanizmov a časť z nich je vydýchnutá von z pľúc. Hlavnými mechanizmami pre depozíciu častíc v pľúcach je gravitačné usádzanie, zotrvačná impakcia a Brownov pohyb. [1] Zachytávanie a elektrostatická príťažlivosť sa prejavujú iba v konkrétnych prípadoch. Napríklad zachytávanie nemôže byť zanedbané pri inhalácii vlákien. Tie sa vďaka svojmu pozdĺžnemu tvaru ľahšie prispôbia prúdu, ale zachytia sa, akonáhle sa dotknú steny dýchacích ciest. [4] Pôsobenie mechanizmov depozície v jednotlivých častiach pľúc je znázornené na *Obrázku 1*.

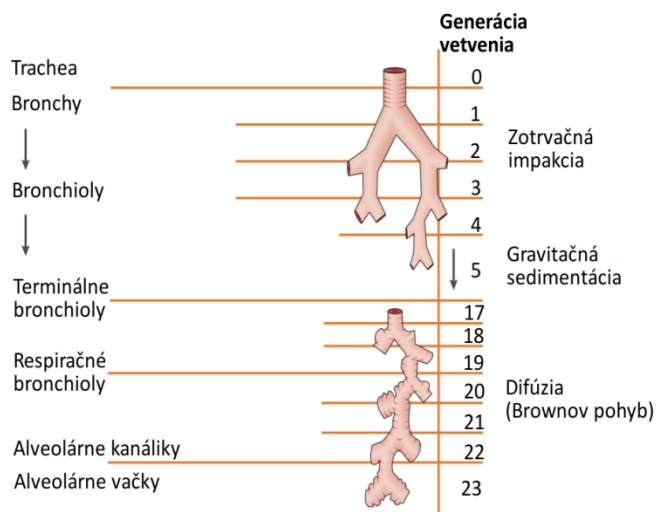
Hlavným činiteľom jednotlivých mechanizmov depozície je sila, ktorej účinky sú v danom prípade dominantné. Zotrvačnej impakcii najviac podliehajú veľké častice. [6] Pri inhalácii vstupujúci vzduch musí prekonať mnoho prekážok a zmien smeru svojho toku. To spôsobuje, že častice, ktoré tento vzduch nesie, mierne vybočujú v dôsledku zotrvačnosti zo svojho pôvodného smeru. Zotrvačná sila je podľa Newtonovho zákona zotrvačnosti závislá od hmotnosti častíc, preto väčšie častice (s d_{aer} väčším ako $5 \mu\text{m}$ [7]) pri bifurkáciách dýchacích ciest či iných zmenách smeru toku vybočia z prúdu natoľko, že narazia o steny dýchacích ciest. Hlavným parametrom, od ktorého závisí usádzanie častíc v dôsledku zotrvačnej impakcie, je Stokesove číslo:

$$Stk = \frac{\rho d_{aer}^2 U}{18\mu D},$$

kde d_{aer} (μm) je aerodynamický priemer, U (m/s) je rýchlosť vzduchu, μ (Pa.s) je viskozita vzduchu a D je priemer „trubice“, ktorou vzduch tečie. [8; 1] Najväčšia miera takto zapríčinennej depozície častíc je v ústnej dutine, ústnej (prípadne nosnej) časti hltana (*oropharynx a nasopharynx*), pri prvom vetvení trachey, na chrupavke medzi

prvými dvoma prieduškami a jej okolí a v trocha menšej miere na ďalších bifurkáciách. [1]

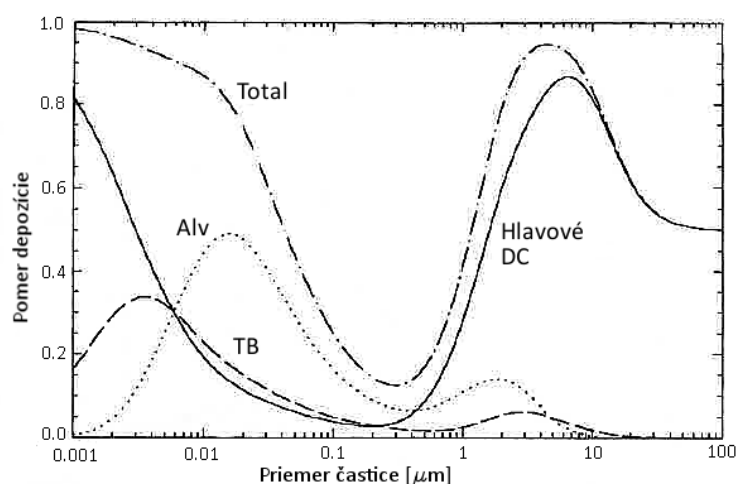
Potom, ako sa najväčšie častice usadia v horných dýchacích cestách, o niečo menšie častice (s d_{aer} v rozmedzí 1 – 5 μm [7]) sa vychylujú z prúdu v strednej časti dýchacích ciest a sedimentujú v dôsledku pôsobenia gravitácie. [6] Ku gravitačnej sedimentácii môže dôjsť vďaka spomaleniu prúdu vzduchu, ktoré je spôsobené zväčšením celkového prierezu dýchacích ciest, ako je spomenuté v predchádzajúcej kapitole. Tento mechanizmus dominuje hlavne v posledných piatich generáciách vetvenia bronchiol. [4]



Obrázok 1: Mechanizmy depozície častíc v rôznych generáciách vetvenia dýchacích ciest. Obrázok bol prebraný zo zdroja [6]

Napokon pohyb veľmi malých častíc je definovaný chaotickým Brownovým pohybom, ktorý tvorí hlavný mechanizmus usadzovania častí aerosólu v alveolárnej oblasti (Brownova difúzia). [6] Rýchlosť prúdenia je v tejto oblasti takmer nulová. Častice s rozmermi 0,1 – 1 μm vykazujú takmer nulovú depozíciu vo všetkých oblastiach dýchacích ciest a sú z pľúc vynesené spolu s výdychom. No častice s rozmermi menšími ako 0,1 μm sa usádzajú v dôsledku difúzie vo vysokej miere a iba malá časť z nich je vydychnutá. [4; 5]

Pre lepšiu predstavu o miere depozície častíc v dýchacom trakte je na Obrázku 2 uvedený graf. Ten ukazuje usadenú časť inhalovanej dávky v závislosti od časticových rozmerov v odlišných častiach dýchacieho traktu. Cieľom inhalačných systémov ale nie



Obrázok 2 ukazuje podiel usadených častíc rôznych rozmerov v rôznych častiach pľúc. Plná čiara znázorňuje podiel usadených častíc v hlavovej časti dýchacích ciest (orofarynx, nasofarynx, larynx), krivka označená ako TB znázorňuje depozíciu v tracheo-bronchiálnom strome, krivka označená ako Alv predstavuje podiel depozície častíc v alveolárnej oblasti a krivka označená ako Total znázorňuje celkovú depozíciu. [1]

je dopraviť liečivo do alveolárnej časti, kde je najjednoduchšia absorpcia do krvného obehu. Dá sa s istotou povedať, že cieľom je čo najväčšia efektivita, čo nezávisí len od miesta depozície, ale taktiež napríklad od rýchlosti rozpúšťania častice, či správneho použitia inhalačného zariadenia.

Pri pľúcnych ochoreniach nemusí byť podstatné, aby sa dostali účinné príslušné receptory do krvného obehu, ale aby stimulovali (alebo blokovali) príslušné receptory

v dýchacom systéme, a tým vyvolali žiadaný účinok. Veľkostné rozloženie častíc produkovaných inhalačnými zariadeniami je pre jednotlivé liečivá navrhované podľa toho, ako reagujú pri kontakte s príslušnými receptormi, v ktorom mieste dýchacích ciest je hustota receptorov najväčšia, a v ktorom mieste je vyžadovaný najväčší účinok. Preto je vhodné uviesť aspoň krátke zhrnutie.

2.2.1 Cielená depozícia pri niektorých pľúcnych chorobách

Pri liečbe bežných pľúcnych ochorení je často cieľom uvoľňovanie a roztáhovanie (dilatácia) priedušiek. S bronchodilatáciou sú spojené β_2 -receptory (pre adrenergických agonistov² ako salbutamol či terbutalín) a M_3 -receptory (pre anticholinergických a spazmolytických antagonistov³ ako ipratropium-bromid či tiotropium-bromid)⁴. Tieto receptory ale nie sú rovnomerne rozmiestnené po dýchacom systéme. β_2 -adrenergické receptory sú veľmi husto zastúpené v časti od priedušiek po terminálne bronchioly, avšak viac ako 90% β_2 -receptorov sa nachádza v alveolárnej stene. [9] M_3 -receptory sa s najväčšou hustotou nachádzajú v submukózných žľazách a uzlinách dýchacích ciest, teda hlavne v trachee a v niekoľkých ďalších vetveniach. V menšej miere sa nachádzajú v hladkom svalstve po celých dýchacích cestách. Z takéhoto rozloženia receptorov vyplýva, že zatiaľ čo ipratropium-bromid by mal byť dopravovaný do konduktívnej oblasti dýchacích ciest, salbutamol je efektívnejšie dopravovať do periférnejších častí. [9]

Pri experimente na pacientoch s miernou astmou boli skúmané účinky rôznych liečiv s troma rôznymi hodnotami MMAD: 1,5 μm ; 2,8 μm ; 5 μm . Pri salbutamole vykazoval najväčšiu bronchodilatáciu aerosól s MMAD 2,8 μm . To ukazuje, že pre β_2 -agonistov je optimálny MMAD približne 3 μm . Pri podobnom experimente s rozmermi 3,3 μm a 7,7 μm vykazoval ipratropium-bromid približne identické bronchodilatačné účinky pri oboch rozmeroch, zatiaľ čo salbutamol bol značne účinnejší pri MMAD 3,3 μm . [9]

Cielenie miesta depozície je dôležité hlavne pri ochoreniach lokálne postihujúcich dýchací systém ako sú infekcie dýchacích ciest, cystická fibróza, tumor, tuberkulóza a iné. Je to zložitá a dosiaľ nie veľmi preskúmaná téma, a teda presné cielenie depozície stále nie je bežné v praxi. Cielenie depozície inhalačných systémov rozdeľujeme na dve hlavné úrovne: pasívne cielenie a aktívne cielenie. Pri pasívnom cielení je miesto usadzovania častíc úzko späté s aerodynamickým priemerom častíc, ale taktiež aj s rôznymi faktormi od pacienta a zariadenia. Pasívne cielenie rozlišuje usadzovanie častíc v jednotlivých častiach dýchacích ciest, ale nedokáže ovplyvniť depozíciu v pravom či ľavom pľúcnom krídle. Aktívne cielenie sa dosahuje rôznymi, stále sa rozvíjajúcimi technológiami. Napríklad takzvaný onTarget systém, na rozdiel od bežných zariadení, kde sa vdychuje zmes vzduchu a liečiva pri turbulentnom prúde, vstrekuje substanciu do precízne kontrolovaného miesta v prúde, a tak zaisťuje transport liečiva do požadovaného cieľového miesta v pľúcach. Ďalší prístup aktívneho

² Agonista stimuluje receptor.

³ Antagonista receptor blokuje. Bronchodilatáciu môže vyvolať stimulácia β_2 -receptorov alebo naopak blokáda M_3 -receptorov.

⁴ Salbutamol, Terbutalín, Ipratropium-bromid, Tiotropium-bromid sa užívajú najmä pri astme alebo CHOCHP ako spazmolytiká, či bronchodilatátory na uvoľnenie dýchacích ciest vďaka účinku na hladké svaly.

cielenia je magnetické cielenie, ktoré využíva kvapôčky aerosólu obsahujúce nanočastice para-magnetického oxidu železitého, ktoré sú usmerňované vonkajším magnetickým poľom. [10] Významnú úlohu v celení miesta depozície zohráva časticové inžinierstvo.

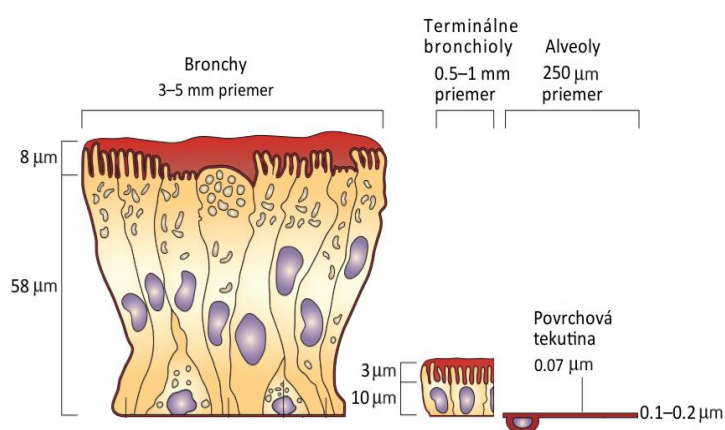
2.2.2 Vplyv vlhkosti na veľkosť častice

Častice liečebného aerosólu môžu byť viac či menej hygroskopické. Hygroskopickosť je vlastnosť, ktorá umožňuje častici prijať alebo odovzdať vlhkosť v závislosti od vlastností okolia. To má ale za následok, že niektoré častice menia svoj rozmer vďaka vlhkosti v okolí, čo sa samozrejme odzrkadlí na modeli ich depozície. Vo všeobecnosti tento vplyv je u častíc s MMAD menších ako $0,1\ \mu\text{m}$ zanedbateľný, pretože v prípade zväčšenia ich rozmerov sa dostávajú do intervalu $0,1 - 1\ \mu\text{m}$, kde je miera depozície minimálna (F. Lízal, osobná komunikácia, 17.5.2017), ale už pre častice s MMAD $0,5\ \mu\text{m}$ je značný. Vďaka tejto skutočnosti boli rozbehnuté štúdie, ktoré s cieľom prekonať pri inhalácii hornú časť dýchacích ciest s menšími stratami, využívajú drobné hygroskopické častice, ktoré by sa mali po prekonaní horných dýchacích ciest v dôsledku vlhkosti zväčšiť. [4]

2.3 Absorpcia terapeutických aerosólov v pľúcach

Vďaka veľkému vnútornému povrchu pľúc je inhalácia veľmi efektívnou cestou dopravenia liečiv do organizmu. Podstatný faktor, od ktorého závisí miera absorpcie, je hrúbka bunkového epitelu. Ten predstavuje akúsi bariéru pre prenikanie liečiv do krvného obehu. V oblasti horných a dolných dýchacích ciest má veľmi rozdielne absorpčné vlastnosti. Pre porovnanie, hrúbka bunkového epitelu v horných dýchacích cestách dosahuje okolo $60\ \mu\text{m}$ a stena pľúcnych alveol v dolných dýchacích cestách dosahuje hrúbku okolo $0,2 - 0,7\ \mu\text{m}$.

Postupne sa stenčujúci stĺpcový epitel je pokrytý ciliárnymi a pohárikovitými bunkami, ktoré sú hlavnými činiteľmi mukociliárneho eskalátora. Ten predstavuje



hlavný obranný mechanizmus pľúc. Vďaka tomuto systému sú nerozložiteľné častice usadené v dýchacích cestách efektívne vyplavované von z pľúc pohybujúcimi sa škvrnami hlienu. [6] Vďaka tomu by mali byť za normálnych okolností častice z tracheo-bronchiálneho stromu vyčistené do jedného dňa.

Obrázok 3: Porovnanie pľúcneho epitelu v rôznych častiach pľúc. [6]

Stĺpcové bunky epitelu sú v alveolárnej oblasti z 95% nahradené širokými a extrémne tenkými ($<0,2\ \mu\text{m}$) bunkami, čo umožňuje vysokú priepustnosť do krvi. Alveoly sú vystlané dvoma typmi epitelových buniek. Prvý typ sú spomínané tenučké a široké bunky, ktoré tvoria primárnu výstelku alveol. Druhým typom sú hrubšie bunky obsahujúce lamelárne

telieska, ktoré zabezpečujú prísun pľúcneho surfaktantu. Tieto rozdiely v pľúcnom epiteli sú znázornené na *obrázku 3*. Pľúcny surfaktant je tekutina, ktorej tenká vrstva pokrýva vnútorný povrch pľúc. Každá z asi 500 miliónov alveol je opatrená 12–14 makrofágmi, ktoré pohlcujú a snažia sa rozložiť nerozpustné častice usadené v alveolách. Niektoré nerozložiteľné častice ostávajú v pľúcach aj niekoľko rokov. [6]

Vysoká miera difúzie usadeného liečebného aerosólu do krvného obehu je cieľom mnohých inhalačných systémov. Avšak pri niektorých pľúcnych ochoreniach je cieľom udržať liečivé častice čo najdlhšie v pľúcach, teda priamo v postihnutej oblasti. Proces od kontaktu častice po jej vstrebanie do krvného obehu nie je jednoduchý a dosiaľ nie je úplne objasnený. [10]

V alveolárnej oblasti, kde je hrúbka epitelu veľmi malá, sa dá považovať biodostupnosť⁵ za takmer 100%. Vďaka tejto skutočnosti je možné nahradiť vnútrožilové podávanie mnohých peptidov a proteínov⁶ inhalačným podaním. Takisto v porovnaní s orálnym podaním vykazuje inhalácia množstvo výhod. Pľúcny epitel umožňuje väčšiu absorpciu malých častíc ako steny tráviaceho traktu a navyše iba malá časť dávky je metabolizovaná, zatiaľ čo pri orálnom podaní je veľká časť rozložená enzýmami a metabolizovaná v čreve a pečeni. [11]

V pľúcach okrem mukociliárneho mechanizmu prebiehajú aj metabolické procesy. Všetky metabolizujúce enzýmy, ktoré sa nachádzajú v pečeni, nachádzajú sa aj v pľúcach, avšak v menšom množstve. V porovnaní s pečeňou a črevom pľúca zmetabolizujú oveľa menšiu časť liečivých zložiek. Pľúca sú ale jediný orgán, ktorým prejde celý srdcový výdaj. Teda kvôli vysokému prekrveniu nie sú metabolické schopnosti pľúc zanedbateľné. [12]

2.3.1 Rýchlosť absorpcie

Rýchlosť procesu absorpcie sa dá ovplyvniť použitím vysokorozpustných prísad, pri využívaní časticových nosičov. Pri hydrofóbných látkach (napríklad pri nikotíne) trvá absorpcia veľmi krátko, od pár sekúnd po niekoľko minút. [10]

Vo všeobecnosti môžeme pomenovať tri hlavné metódy na zľahčenie prekonávania biologických bariér po depozícii častíc v pľúcach: (1.) upravenie rozpustnosti vnútorných tekutín pľúc a priepustnosť pľúcneho epitelu, (2.) kontrola a regulácia čistiacich mechanizmov pľúc a (3.) konkrétne cielené miesto depozície aerosólu v pľúcach. [10]

Pri niektorých liečivách (napr. salbutamol, niektoré peptidy a proteíny) je doba rozpúšťania častíc po usadení veľmi krátka, takže sú absorbované do krvného obehu prakticky ihneď po kontakte s pľúcnym surfaktantom, a tak isto sú veľmi rýchlo z krvi odstránené. To vyžaduje príliš častú inhaláciu, čo je pomerne nepraktické a nepohodlné, preto v niektorých prípadoch je potrebná snaha o predĺženie procesu absorpcie. [10]

Okrem časticových nosičov s vhodnými vlastnosťami je rýchlosť rozpúšťania ovplyvnená taktiež množstvom a zložením surfaktantu v mieste depozície. Spolu so

⁵ Biodostupnosť je percentuálna časť podanej dávky, ktorá je sprístupnená cieľovému účelu alebo absorbovaná do krvi. Meria sa väčšinou v porovnaní s vnútrožilovým podaním. [6]

⁶ Peptidy sú organické zlúčeniny zložené z menej ako 100 aminokyselín, ktoré sú viazané peptidovou väzbou a tvoria tak nerozvetvený reťazec. Proteíny sú peptidové reťazce zložené z viac ako 100 aminokyselín.

stenčujúcou sa hrúbkou pľúcneho epitelu sa smerom k alveolárnej oblasti mení aj hrúbka vrstvy pľúcneho surfaktantu. Takže tá istá častica usadená v horných dýchacích cestách môže byť rozložená rýchlejšie ako častica usadená v dolných, práve kvôli väčšej hrúbke vrstvy pľúcneho surfaktantu. Zloženie surfaktantu, ako bolo spomenuté, je tiež dôležitý faktor. Napríklad fosfolipidy, ktoré sú jeho hlavnou zložkou, výrazne zväčšujú rozpustnosť peptidov, či proteínov. [10] Naopak prípad, keď sa častice rozpúšťajú príliš dlho, tiež nie je vhodný, pretože tým sú omnoho viac vystavené mukociliárnemu čisteniu a teda sú vyplavené z pľúc. [10]

2.4 Príprava vhodných aerosólov

Časticové inžinierstvo má za úlohu vývin metód na tvorbu čo najvhodnejších častíc pre inhalačnú liečbu. Pracuje hlavne s biofarmaceutikami, čo sú zväčša proteíny a peptidy, ideálne pre inhalačné podanie vďaka ich obrovskej biodostupnosti a priepustnosti cez pľúcny epitel. [10] Je podstatné, aby sa pri ich formovaní zachovala ich štruktúra a vytvorili sa vhodné aerodynamické vlastnosti. Takisto sa môže ovplyvniť ich odolnosť voči mukociliárnemu čisteniu. Zistilo sa, že miera fagocytózy makrofágov je závislá od priemeru častice. Niektoré zosilňovače absorpcie využívajú prichytávanie či zapúzdrenie molekúl, čo zväčšuje ich rozmery. [13]

Metódy na dosiahnutie vhodnej veľkosti častice sú napríklad:

1. Mletie (milling).
2. Spray drying (SD).
3. Spray freeze drying (SFD).
4. Supercritical fluid technology (SF).
5. Mikrokryštalizácia.

2.4.1 Mletie (Milling)

Mletie je tradičná metóda tvorby častíc pre práškovú formu lieku. Existujú rôzne mlyny. Najpoužívanější je dýzový mlyn. Dýzový mlyn pracuje na základe narážania a oteru častíc. Mediátor tohto procesu je prúd vzduchu s veľkou rýchlosťou, ktorý vnesie veľké častice do dýzového mlynu. Tam sú suspendované do turbulentného prúdu, čo spôsobí ich početné kolízie. V dôsledku toho sú častice rozdrvené na menšie. Z mlynu vychádzajú von iba častice s vhodnými rozmermi, veľké častice ostávajú vo vnútri a sú ďalej mikronizované. Takýto mlyn produkuje častice vo veľkostnom rozsahu od 1 μm po 20 μm . [13; 14]

2.4.2 Spray drying (SD)

Spray drying je proces založený na zmene skupenstva, pri ktorom sa produkujú kvapôčky aerosólu, ktoré sú následne v horúcej komore vysušané. Tento proces produkuje práškové častice s pomerne uniformnými rozmermi, avšak nesmie byť použitý pre tepelne labilné liečivá. [15] Častice vysušovaných práškov bývajú približne sférické a obsahujú rôzne dutiny, nerovnosti a diery. Pri použití pneumatickej dýzy na rozprášenie kvapôčok nastáva problém, že stredná šírka kvapiek je ťažko ovplyvniteľná, a tak môže dôjsť k kupchatiu dýzy. Pri použití ultrazvukového rozprašovania sa kvapky produkujú približne s rovnakou veľkosťou. [13]

2.4.3 Spray freeze drying (SFD)

Tento proces je kombináciou sprayového vysušania (SD) a mrazového vysušania. Zo zmrazených kvapiek je sublimáciou odstránená voda. Liečivo môže byť tepelne labilné, pretože neprebíha žiadny ohrev. [15] Celý proces prebieha tak, že sa malé kvapôčky vstreknú do nádoby so skvapalneným dusíkom, kyslíkom, či argónom. Keďže bod varu týchto látok je veľmi nízky, kvapôčky sú okamžite zmrazené. Výsledkom lyofilizácie⁷ bývajú porézne sférické častice, veľmi vhodné pre inhalačnú liečbu. [13; 14]

2.4.4 Supercritical fluid technology (SF)

Superkritické tekutiny (SF) sú plyny alebo kvapaliny na svojom superkritickom bode. Superkritický bod je stav tlaku a teploty, pri ktorom sa daná látka môže vyskytovať iba v jednej fáze. [15] Rozpúšťanie účinných látok v takýchto tekutinách má niekoľko výhod. Hustota SF je taká nízka, že umožňuje omnoho väčšiu schopnosť rozpúšťania, viskozita roztokov v SF je nižšia ako v kvapalinách a miera difúzie v SF je omnoho väčšia, čo spôsobuje lepšie hmotnostné rozptýlenie roztoku v SF. [13] Pre precipitáciu účinnej látky z takéhoto roztoku existujú viaceré metódy, no princíp je vždy podobný. Väčšinou sa ako superkritická kvapalina používa skvapalnené CO₂. V ňom sa rozpustí účinná látka a výsledný roztok je držaný pri superkritických podmienkach (tlak, teplota). K precipitácii účinnej látky dochádza pri expanzii roztoku do okolitých (alebo prispôbovaných) podmienok. Tam SF stráca svoje špeciálne vlastnosti a dochádza k opätovnému oddeleniu roztokov. SF sa väčšinou rýchlo odparí a účinná látka sa vyzráža vo forme kvapiek. [13]

2.4.5 Mikrokryštalizácia

Ide o snahu vytvárať mikročastice s kryštalickou štruktúrou. Takéto častice sú stabilnejšie a taktiež účinnejšie ako amorfne. Dôvodom je vyššia vnútorná energia amorfných častíc spôsobená ich neusporiadanosťou. Vyššia energia spôsobuje väčšiu reaktivitu, a teda menšiu stabilitu. Amorfné častice sú takisto skôr odstránené z krvného obehu ako kryštalické. [13]

⁷ Lyofilizácia je proces odparenia vody zo zamrznutých mikroskopických častíc, najčastejšie sa používa na uschovanie mikroorganizmov.

3 Inhalačné systémy

Bežne používané inhalačné systémy môžeme vo všeobecnosti rozdeliť na tri základné kategórie.

1. *Aerosolové dávkovacie (pressurized metered dose inhalers – pMDI):*
sú to vreckové inhalačné zariadenia, ktoré v tlakovej nádobke, zväčša z hliníku, obsahujú zmes liečiva pod tlakom. Pri použití je z nádobky emitovaná presne odmeraná dávka roztoku. Pritom sa neúčinné látky odparia a liečivo je atomizované do formy aerosólu.
2. *Nebulizátory:*
 - Neprenosné inhalačné systémy zvyčajne používané v nemocniciach. Aerosól produkujú kontinuálne, nie v dávkach. Bežne sa podávajú pomocou dýchacej masky, či náustku.
3. *Inhalátory pre práškovú formu lieku (dry powder inhalers - DPI)*
 - Ako názov naznačuje, tieto systémy dodávajú liečivo vo forme prášku, väčšinou vzniknutého vysúšaním. Veľkú úlohu tu zohráva časticové inžinierstvo a využívanie rôzne tvarovaných časticových nosičov pre dopravovanie účinných zložiek na ciele miesta.

V takejto podobe existujú inhalačné systémy posledných pár desiatok rokov, no týmto formám predchádzala veľmi dlhá história. Počiatky inhalačnej liečby boli zistené už z dôb staroveku.

3.1 História a vývoj inhalačných zariadení

3.1.1 Inhalačná liečba v staroveku

Liečba inhalovaním výparov a aerosólov je známa už tisícky rokov v rôznych kultúrach. Prvá zmienka o inhalácii liečivého aerosólu pochádza zo starovekého Egypta, z papyrusového zvitku z roku 1554 p.n.l., ktorý sa našiel medzi kolenami múmie. Na papyruse je vyobrazený človek vdychujúci výpary z blenu čierneho (*Hyoscyamus niger*) položeného na horúcich kamenoch. Liečivé účinky blenu čierneho sú pripisované tropánovým alkaloidom vrátane atropínu nachádzajúceho sa vo všetkých častiach rastliny blenu. Anticholinergické vlastnosti alkaloidov z rôznych rastlín zohrali dôležitú rolu v histórii terapeutických aerosolov. (1100 p.n.l. Čína – zmienka o fajčení ópia). [16]

Inhalácia aerosólov na liečbu astmy je popísaná v spisoch dvoch významných indických lekárov, Charaka a Sushruta, z roku asi 600 p.n.l.. V týchto spisoch sú detailné inštrukcie na prípravu bylinkových zmesí, ktoré obsahujú taktiež durman (*Datura*), ktorý môže byť fajčený vo fajke alebo cigaretách na potlačenie symptómov astmy. Liečivé účinky popisované Sushrutom sú spojené s atropínom, ktorý je obsiahnutý v durmane. [16]

Slávny grécky lekár Hippokrates (460–377 p.n.l.) opisuje zariadenie umožňujúce inhaláciu rôznych liečivých výparov. V druhom storočí nášho letopočtu grécky lekár Galen z Pergamonu popisoval inhaláciu práškových liečiv na liečbu angíny. [16]

V štvrtom storočí nášho letopočtu rímsky liečiteľ Cealius Aurelianus opísal symptómy bronchiálnej astmy a navrhoval inhaláciu pár na liečbu astmatických

záchvatov. Tak isto navrhol inhalovanie morského vzduchu ako techniku na prevenciu pred záchvatmi. [16]

3.1.2 Inhalačná liečba od stredoveku po priemyselnú revolúciu

Od pádu Rímskej ríše po priemyselnú revolúciu prišlo niekoľko inovácií v inhalácii liečivých aerosólov. Zaznamenané postupy sa opierali o praktiky vymyslené pred piatym storočím nášho letopočtu, ako fajčenie durmanu či ópia a nasávanie dymov a pár do pľúc. Grécky lekár Paulus Aegineta vytvoril zoznam zložiek, ktoré majú byť vdychované na liečbu pretrvávajúceho kašľa. Jeho rady spočívali v umiestnení bylinného lieku na uhlie a vdychovaní dymov cez lievik. [16]

Arabský lekár Rhazes, ktorý žil v Bagdade medzi rokom 850 a 932 n.l., navrhol zopár pokrokových techník v oblasti terapeutickkej inhalácie. Použil špongie namočené v roztoku narkotických rastlín (ópium, mandragora či blen) a nechával ich vysušiť. Potom tesne pred operáciou špongie namočil a umiestnil k ústam a nosu pacienta aby boli výpary vdychované ako anestézia počas operácie. [16]

Asi najväčší vplyv na inhaláciu liečiva v stredoveku mal v Španielsku narodený lekár Maimonides (1138–1204 n.l.), ktorý utiekol zo Španielska a stal sa osobným lekárom Egyptského sultána Saladina. Maimonides bol zodpovedný za liečbu vládcovho syna trpiaceho astmou a napísal prvú známu knihu o astme „Liečba Astmy“ v roku 1190. Jeho rady na liečbu astmy zahŕňali inhaláciu bylínok spálených v ohni, zdržanlivosť od pohlavného styku a jedávanie slepačej polievky. Maimonides taktiež uznal súvislosť medzi znečisteným vzduchom a astmou.

3.1.3 Inhalačná liečba medzi 1760–1955

Do priemyselnej revolúcie boli inhalačné pomôcky a liečivá pripravované priamo pacientom, či jeho lekárom. Príchodom priemyselnej revolúcie však vymizla individuálna výroba inhalačných prostriedkov a začala sa masová produkcia. V tomto období uzreli svetlo sveta taktiež prvé nebulizátory a prvé práškové inhalátory, čo bol základ pre modernú inhalačnú liečbu. [16]



Obrázok 4: Exemplár Mudgeovho inhalátora. Obrázok prebratý zo zdroja [49]

dizajnom ako Mudgeov.

V roku 1764 anglický lekár Philip Stern popísal jeho vlastný recept na inhaláciu výparov na liečbu astmy v knihe „Medical Advice to the Consumptive and Asthmatic Peoples of England“. Táto kniha bola prelomová v tom, že bola určená všeobecnej verejnosti, nie iba lekárom. [16] Anglický lekár John Mudge, ktorý zastával inhalačnú liečbu katarálneho kašľa, ako prvý použil pojem inhalátor ako názov pre zariadenie generujúce a dodávajúce liečivé výpary. V roku 1778 bolo predstavené prvé inhalačné zariadenie pozostávajúce z cínovej nádoby s objemom približne pol litra. Zariadenie malo na vrchu viečko s adaptérom. To mohla byť asi 13 cm dlhá ohýbná trubica, cez ktorú pacient inhaloval výpary asi 20 až 30 minút (viď. Obrázok 4). [16] Po Mudgeovom inhalátore nasledovalo početne veľa modelov keramických inhalátorov s podobným

V 40. rokoch 19. storočia sa začala používať inhalácia anestetických plynov cez dýchaciu masku. Doktor James Young Simpson predstavil inhaláciu chloroformu ako chirurgického anestetika v roku 1847. Použitie rajskeho plynu ako anestetika pri dentálnej operácii bolo prvýkrát predvedené americkým zubárom Horaceom Walesom v niekoľkých zubných operáciách v roku 1844. [16]

V druhej polovici 19. storočia prišlo mnoho inovácií a inhalačné zariadenia sa začali členiť. Uvedením prvých nebulizátorov, práškových inhalátorov a predajom astmatických cigariet sa inhalačné techniky začali rapídne pretvárať a vznikali nové praktiky. [16]

Rozprašovače, taktiež známe ako nebulizátory, boli vyvinuté vo Francúzsku v polovici 19. storočia ako inovácie pre parfumový priemysel a ako náhrada vtedy veľmi populárnej kúpeľnej liečby pre tých, ktorí si ju nemohli dovoliť. [17] V roku 1858 Dr. Jean Sales-Girons predstavil prenosný nebulizátor s ručnou pumpičkou (viď. Obr. 5), za čo dostal strieborné ocenenie od Parížskej Akadémie. [17] Ručnou pumpičkou bol roztok hnaný cez dýzu proti doštičke, čo rozprášilo roztok.



Obrázok 5: Sales-Gironov prenosný, manuálne ovládaný nebulizátor, prevzaté zo zdroja [19]

Po uvedení Sales-Gironovho nebulizátoru nasledovali rôzne vylepšenia a čoskoro sa začal používať princíp Venturiho trubice, ktorý sa používa dodnes. Trubica je jedným koncom ponorená do liečebného roztoku a kolmo ponad druhý koniec je hnaný prúd vzduchu. Ten vytvorí v trubici podtlak a vysaje tak liečivý roztok, ktorý sa po kontakte s rýchlym prúdom vzduchu rozpráši na aerosól. [17]

Na prelome 19. a 20. storočia boli veľmi obľúbené horľavé prášky a cigarety proti astme. Tieto cigarety obsahovali alkaloidy ako stramónium z durmanu, ale aj iné ingrediencie ako čajové listy, ľuľkovec zlomocný, orechy koly a iné. Lyžička prášku sa položila na tanier, spálila sa a dym sa vdychoval ústami alebo pomocou lievika. Po vdýchnutí dymu do pľúc sa mal dym na pár sekúnd zadržať až potom vydýchnuť, čo je podobný postup použitia ako pri dnešných aerosolových dávkovačoch a práškových inhalátoroch. [17]

V 1889 roku bola patentovaná tzv. Fenolová dymová loptička. Bola to dutá loptička s otvorom prekrytým sieťkou. Naplnená bola práškom zo sladkého drievka (*Glycyrrhiza*) a fenolom. Aerosól vychádzal otvorom po stlačení loptičky. Túto loptičku môžeme považovať za prvý inhalátor pre práškovú formu lieku. [17]

V tridsiatych a štyridsiatych rokoch minulého storočia došlo k dôležitým inováciám v používaných nebulizátoroch. Roztok adrenalíniumchloridu bol v tridsiatych rokoch minulého storočia použitý ako bronchodilatátor a bol rozprašovaný skleneným pumpovým nebulizátorom, a v štyridsiatych rokoch plastovým pumpovým nebulizátorom. Na začiatku tridsiatych rokov minulého storočia bol v Nemecku vyrobený prvý nebulizátor poháňaný kompresorom.

V roku 1948 bol navrhnutý Aerohaler – zariadenie na vdychovanie benzylopenicilínového prášku. Pacientov nádych v Aerohaleri zapríčinil, že kovová guľôčka vo vnútri narazila o náplň a rozprášila prášok do prúdu vzduchu. [17]

3.1.4 Aerosólové dávkovače (pMDI) 1956–1986

V apríli 1955 sa malé dievčatko Susie Maison, dcéra Georga Maisona, riaditeľa Rikerových laboratórií (dnes farmaceutická firma 3M Pharmaceuticals), choré na astmu, opýtalo svojho otca, prečo nemôže byť jej liek na astmu v spreji, ako je napríklad lak na vlasy jej mamy. Táto nevinná otázka viedla k rozvoju významnej liečebnej metódy: aerosólových dávkovačov (pMDI). V roku 1956 pracovníci Rikerových laboratórií vyvinuli prvý aerosólový dávkovač, čo bol veľký zlom v liečbe respiračných ochorení, hlavne astmy. Dva mesiace na to Rikerove laboratóriá začali testovať náplň do aerosólových dávkovačov zo zmesi izoprotenerolu a epinefrínu s freónmi a etanolom. Tak 9. marca 1956 uviedli inhalačný systém zvaný Medihaler – pre epinefrín Medihaler Epi a pre izoprotenerol Medihaler Iso. [16]

Skutočnosť, že pacienti mali problém s koordináciou dychu a aktiváciou zariadenia, podnietila snahu o vytvorenie inhalačného zariadenia aktivujúceho sa nádychom. Prvý takýto inhalátor, uvedený na trh v roku 1970, bol práve Autohaler od Rikerovej spoločnosti.

V roku 1958 Franklin demonštroval, že depozícia častíc v ústnej dutine môže byť zredukovaná, ak sa na inhalátor nasadí trubica (spacer). Lekári dlhšiu dobu trénovali pacientov, aby používali rôzne doma vyrobené spacery, napr. prázdne fľaše, rolky od toaletného papiera atď. Prvé spacery boli predstavené až v druhej polovici 70. rokov. Začiatkom 70. rokov sa začali používať zadržiavacie komory (chambers), ktoré mali za úlohu zabrániť úniku liečiva do okolia pri zlej koordinácii pacienta a zariadenia. [16] V 70. a 80. rokoch výrazne vzrástla popularita MDI a niekoľko ďalších dôležitých zariadení bolo uvedených na trh. Významným zlomom bolo vyvinutie salbutamolu (taktiež nazývaného albuterol), ktorý bol prvý známy selektívny β_2 -agonista. Predchádzajúci β_2 -agonisti síce účinne spôsobovali bronchodilatáciu, ale zároveň aj viacero vedľajších účinkov. [16] V *tabuľke 1* sú popísané postupne uvádzané aerosólové dávkovače od rôznych spoločností.

3.1.5 Vývoj DPIs a nebulizátorov medzi 1956–1986

V 1967 roku bol prvýkrát predstavený Intal Spinhaler. Prášok bol uložený v želatínovej kapsule vlozenej do dutiny pripojenej na otočné koleso. Kapsula sa prepichla pomocou aparatury aktivovanej pohybom tela zariadenia pred užitím. Pri inhalácii rotácia otočného kolesa spôsobila pohyb prášku v kapsule, to prenieslo prášok do prúdu vzduchu. Vďaka otáčaniu kolesa bol prášok rozprášený na vhodné častice pre inhaláciu. [16]

Nebulizátory v tomto období zostali naďalej používané a dôležité a taktiež zaznamenali viacero inovácií. V roku 1962 Robert Lang predstavil nebulizátor, ktorý používal piezoelektrické kryštály na rozprašovanie roztoku. Ultrazvukovými vibráciami týchto kryštálov dosiahol rozprášenie kvapaliny na jemnejšie častice, ako bežne používané dýzové nebulizéry. [16]

3.1.6 Vývoj inhalačných systémov od roku 1987 po súčasnosť

V tomto období prišli mnohé inovácie a inhalačné systémy zaznamenali veľký vzrast popularity. To dokazuje skutočnosť, že ročný predaj farmaceutických inhalátorov vzrástol zo \$7 miliárd v roku 1987 na \$36 miliárd v roku 2014. Dá sa konštatovať, že

jedným z hlavných podnetov rozvoja v tomto období bol vývin systému respiračného podania inzulínu na neinvazívnu liečbu diabetes. [16]

V roku 1987 došlo k podstatnému zlomu u MDI. Bežný MDI je zložený z aktivátora, kanistra, ktorý obsahuje tekutú zmes, dávkovací ventil a náustok. Tekutá zmes je zložená z hnacieho plynu (propelantu), excipientov a liečiva. Po stlačení kanistra je emitovaná odmeraná dávka zmesi, z ktorej sa postupne odparí hnací plyn v dôsledku náhleho poklesu tlaku a vznikne aerosól. Ako hnací plyn sa používal najprv chlórfluórkarbón (CFC), kvôli veľmi nízkej reaktivite. Zistilo sa však, že freóny, ako CFC, ničia ozónovú vrstvu a jej poškodenie dosiahlo kritické rozmery. Podpísaním Montrealského protokolu sa preto v roku 1987 zakázalo používanie freónov, a to zapríčinilo nutnosť zmien v aerosólových dávkovačoch. Ako náhrada freónových hnacích plynov sa začali používať hydrofluóralkány (HFA) [16]. V *tabuľke 1* sú uvedené jednotlivé aerosólové dávkovače podľa roku ich uvedenia na trh.

Do roku 1987 boli dostupné práškové inhalátory neefektívne a iba jednodávkové a predstavovali relatívne malú časť trhu. Prvé, ako Spinhaler a Rotahaler, mali každú dávku uloženú v samostatnej kapsule. Kvôli tomuto nedostatku sa postupne začali po roku 1987 na trhu objavovať viacdávkové práškové inhalátory, ktoré obsahujú viacero samostatných dávok uložených zvyčajne v blistri alebo celé množstvo náplne v jednom kanistri. Prvé viacdávkové inhalátory, Serevent® Diskhaler® a Pulmicort® Turbuhaler®, boli uvedené na trh v Európe v roku 1988. [16] Diskhaler® používa disky so 4 až 8 samostatnými dávkami zmesi lieku a laktózy pričom každá dávka je uložená oddelene vo fóliovom blistri. Pri otvorení náustku sa kapsula prepichne, a tak pripraví prášok na inhaláciu. [16]

<i>Rok, Názov produktu</i>	<i>Účinná látka</i>	<i>Spoločnosť</i>
1956, Medihaler Epi	Epinefrín	Riker
1956, Medihaler Iso	Isoprotenerol	Riker
1956, Medihaler Nitro	Oktylnitrát	Riker
1957, Medihaler Phen	Fenylefrín/neomycín/hydrokortizón	Riker
1959, Medihaler Ergotamine	Ergotamín	Riker
1962, Medihaler Duo	Izoprotenerol, hydrochlorid/fenylefrín bitartrát	Riker
1970, Duohaler	Izoprotenerol hydrochlorid/fenylefrín bitartrát	Riker
1970, Iso-Autohaler	Izoprotenerol	Riker
1973, Alupent	Metaprotenerol sulfát	Boehringer Ingelheim
1981, Proventil	Salbutamol	Schering
1981, Ventolin	Salbutamol	Glaxo Wellcome
1982, Beclovent	Beklometazón dipropionát	Schering
1982, Vanceril	Beklometazón dipropionát	Glaxo Wellcome
1982, Azmacort	Triamcionolón acetónid	Rhone-Poulenc
1984, Aerobid	Flunisolid	Roche
1985, Intal	Cromolyn sodium	Fisons
1986, Atrovent	Ipratropium bromid	Boehringer Ingelheim
1986, Mixair	Pirbuterol Acetát	3M
1992, Mixair Autohaler	Pirbuterol Acetát	3M
1995, Generic albuterol	Salbutamol	IVAX
1996, Generic albuterol	Salbutamol	Pliva
1996, Combivent	Salbutamol/Ipratropium	Boehringer Ingelheim
1996, Generic albuterol	Salbutamol	Armstrong
1997 Generic albuterol	Salbutamol	GenPharm

Tabuľka 1: Zoznam aerosólových dávkovačov uvedených na trh v minulom storočí. V tabuľke je popísaný rok uvedenia inhalátora, jeho účinná zložka a spoločnosť, ktorá ho na trh uviedla. Údaje v tabuľke sú prevzaté zo zdroja [16]

Turbuhaler pozostáva z nádrčky naplnenej práškom čistého lieku vystačujúceho na viac ako 200 dávok. Pre použitie pacient pootočí telo inhalátora a tak sa otočí disk, ktorý má na sebe malé valčeky, ktoré boli naplnené práškom z nádrčky. Tie sú vyprázdnené pri samotnej inhalácii. [16]

Kohézne vlastnosti inhalačných práškov spôsobujú, že na vhodné rozprášenie a deaglomeráciu je niekedy nutné dodať ďalšiu energiu okrem vdychovania. Začali sa preto vyvíjať aktívne práškové inhalátory využívajúce napríklad stlačený vzduch na deaglomeráciu prášku (inhalačný systém Exubera®), či iné technológie (piezoelektrické vibrácie, poháňaná otočná časť). Prvé takéto aktívne zariadenie bolo uvedené v roku 2006. [16]

U nebulizátorov došlo taktiež k početným inováciám. Tie riešili najmä nedostatky bežných dýzových nebulizátorov, ako priveľmi dlhý čas dávkovania a samotnú efektivitu podania. Napríklad nebulizátor Sidestream® od Philips Respironics začal využívať ventiláciu vzduchu, ktorá zvyšuje celkový prúd vzduchu, a tak aj emitovanú dávku, čo skráti celkový čas dávkovania. Systém PARI LC® plus od PARI a Ventstream® od Philips Respironics začali s využívaním spätného ventilu, ktorý je otvorený pri inhalácii, no pri výdychu sa uzavrie, čo zabraňuje značnému unikaniu aerosólu do okolitého prostredia. Okrem konvenčnej dýzovej technológie sa začali produkovať nebulizátory s vibračnou mriežkou. V nich je mriežka v kontakte s roztokom. Pri vibráciách tejto mriežky dochádza prostredníctvom jej očiek k atomizácii roztoku. Pri takejto technológii je dávkovací čas kratší, menšia časť aerosólu zostáva v reziduálnych objemoch zariadenia a takéto nebulizátory majú menšie rozmery ako dýzové. Takýmito systémami sú napríklad AeroNeb od Aerogenu, či eFlow od PARI [16]

Po roku 1987 nastal rozvoj kompaktných viacdávkových vodných inhalačných systémov, ktoré mali rozprašovať vodné roztoky podobne ako nebulizátory, ale mali byť prenosné ako MDI a DPI. Prvý takýto rozprašovač uvedený v roku 2004 na trh bol Respimat® Inhalation Spray® systém od nemeckej firmy Boehringer Ingelheim. Jeden rezervoár nesie 120 dávok vodného roztoku. Pred použitím pacient otočí telom zariadenia, čím sa odmeria dávka roztoku a stlačením pružiny dodá energiu na emitovanie dávky, ktorá sa pri prechode cez dýzu atomizuje na aerosól. Táto technológia sa využíva pre rôzne produkty a rôzne náplne ako Spiriva® Respimat® (tiotropium bromid), Combivent® Respimat® (ipratropium bromid a salbutamol), Striverdi® Respimat® (olodaterol), Spiolto® Respimat® (tiotropium bromid a olodaterol) [16]

3.2 Inhalačné systémy súčasnosti a ich technológie

V predchádzajúcej časti bol načrtnutý vývoj inhalačných systémov, no ich technologická stránka bola spomenutá len v krátkosti. V nasledujúcej časti sú popísané v súčasnosti používané inhalačné systémy konkrétnejšie.

3.2.1 Nebulizátory

Sú dva hlavné typy konvenčných nebulizátorov, a to dýzové a ultrazvukové nebulizátory. Rozdielne spôsoby atomizácie kvapaliny okrem iného ovplyvňujú aj veľkostnú distribúciu častíc. Vo všeobecnosti by mali produkovať častice s priemerom v rozmedzí 1 – 5 µm. Keďže nebulizátory vytvárajú aerosól s konštantným tokom, nie

sú náročné na koordináciu nádychu s aktiváciou zariadenia, ako niektoré MDI a DPI. Preto sú vhodné pre deti, starších ľudí, či ľudí v pokročilom štádiu choroby. [18]

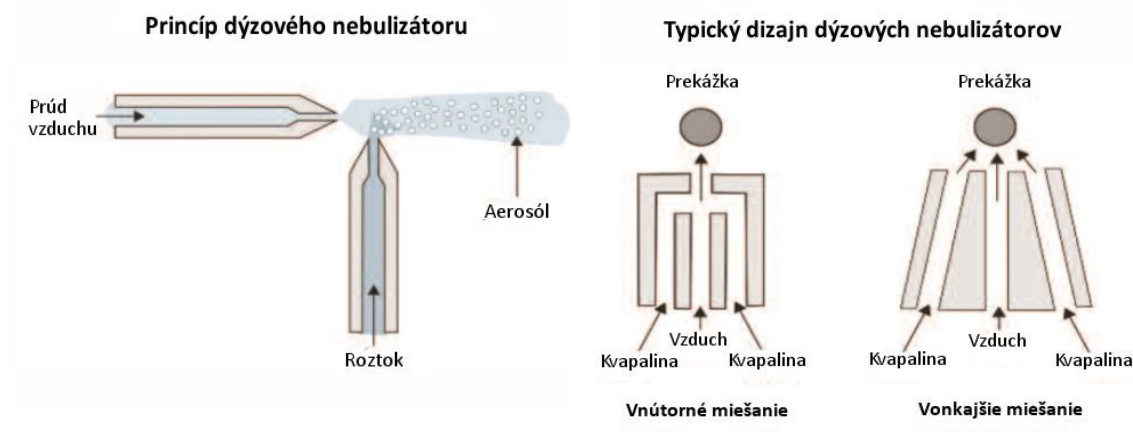
3.2.1.1 Dýzové nebulizátory

Dýzové nebulizátory poznáme konvenčné, dychom posilnené (Breath-Enhanced Nebulizers, ďalej BEN) a dychom aktivované (Breath-Activated Nebulizers, ďalej BAN). Konvenčné nebulizátory vypúšťajú konštantný prúd aerosólu neustále. BEN vypúšťajú taktiež konštantný prúd, ktorý sa však zväčší pri nádychu. Dychom aktivované vypúšťajú aerosól iba pri nádychu pacienta. [18]

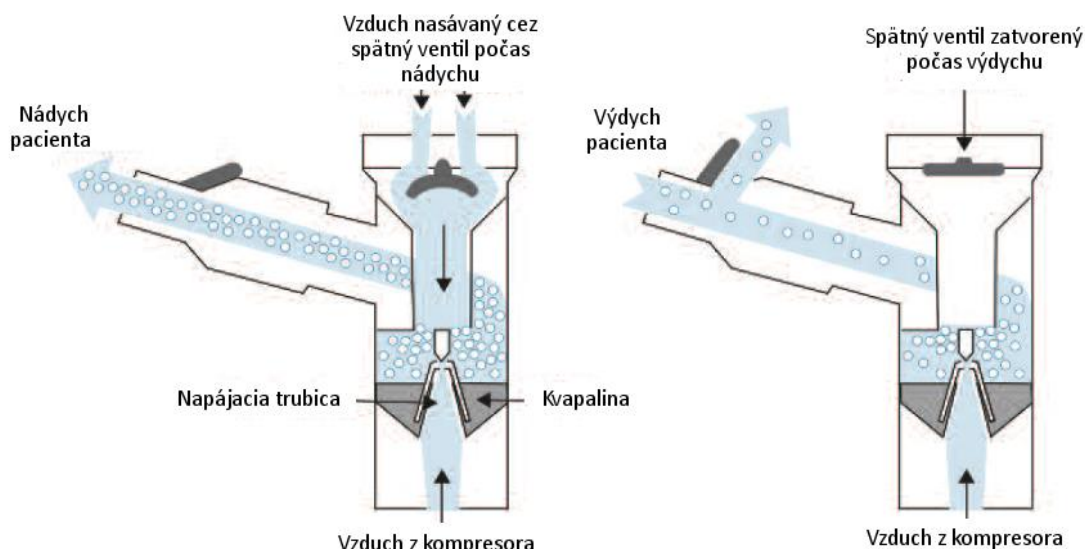
Konvenčné dýzové kompresorové nebulizátory

Konvenčné dýzové nebulizátory pracujú na princípe Venturiho trubice. Vzduch z kompresora je prehnaný cez dýzu, čím sa zvýši jeho rýchlosť. Jeho urýchlenie spôsobí podtlak, vďaka ktorému sa nasaje roztok. [19] Ten sa pri kontakte s urýchleným prúdom vzduchu v dôsledku pôsobenia šmykových síl na hladinu atomizuje. [20] Do prúdu takto vzniknutého aerosólu sú rôzne umiestnené prekážky rôznych rozmerov. Na tých sa zachytia príliš veľké častice a von z nebulizátora sa dostanú iba častice vhodného veľkostného spektra. Veľké zostávajú vo vnútri, vracajú sa do rezervoára a môžu byť znova atomizované. Takto sa vráti do rezervoára asi 99 % častíc a iba 1 % vychádza zo zariadenia von. [19] Okrem toho tieto prekážky zapríčiňujú spomalenie prúdu vzduchu, čo redukuje depozíciu v orofaryngálnej oblasti. [18] Princíp a bežný dizajn týchto nebulizátorov je na *Obrázku 6*.

V konvenčných dýzových nebulizátoroch sa zvyšuje efektivita napríklad pomocou zvlnenej trubice alebo zbernej komory. Zvlnená trubica sa umiestni na prieduch, ktorým uniká aerosól pri výdychu a slúži do určitej miery ako rezervoár počas výdychu. Avšak pri jej použití sú straty stále veľmi veľké. Ďalšou, efektívnejšou inováciou je použitie zberného vrečka. To sa taktiež umiestni na prieduch, ktorým uniká aerosól pri výdychu. To znamená, že aerosól, ktorý uniká počas výdychu, je zachytený v tomto zbernom vrečku a pri nasledujúcom nádychu vdýchnutý. [21; 22]



Obrázok 6 znázorňuje základný princíp fungovania dýzových nebulizátorov (vľavo) a ich typické prevedenia, t.j. s vnútorným alebo vonkajším miešaním kvapaliny s prúdom vzduchu. (vpravo) [19]



Obrázok 7: Princíp fungovania BEN počas nádyhu a výdychu [17]

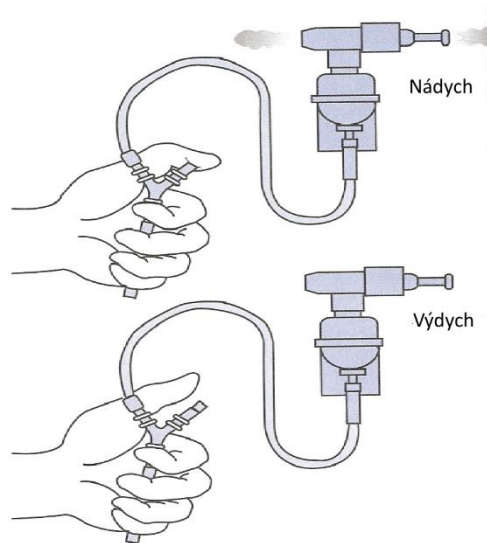
Breath enhanced nebulizers (BEN)

Ďalšou inováciou dýzových nebulizátorov sú dychom posilnené nebulizátory. Tie pracujú pri výdychu rovnako ako konvenčný dýzový nebulizátor, pri nádychu je však ich výkon zvýšený. Oproti konvenčným nebulizátorom je takto množstvo dopraveného liečiva na jednotku času, ako aj celkové množstvo dopraveného liečiva do pľúc väčšie. [19] Princíp atomizácie kvapiek je u BEN rovnaký ako u konvenčných dýzových. Avšak sú obohatené o spätný ventil nad komorou s kvapalinou, ktorý sa otvára pri nádychu pacienta.

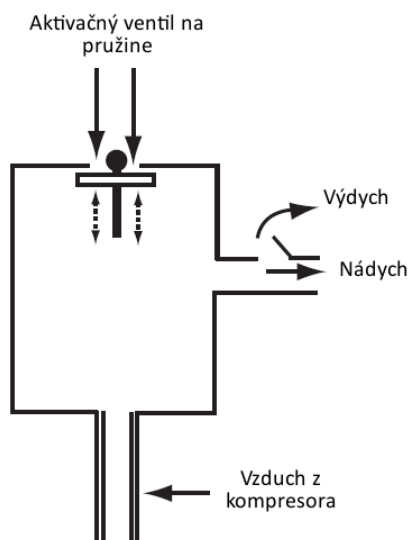
Počas nádychu sa tento ventil otvorí, a tým zväčší tok aerosólu. Pri výdychu je spätný ventil nad komoru s aerosólom zatvorený, takže aerosól takmer neuniká z komory, v ktorej je nebulizovaný. Vydychovaný vzduch uniká druhým ventilom, ktorý je umiestnený na náustku, ešte pred komorou, aby unikala iba malá časť aerosólu. Schematické znázornenie môžete vidieť na obrázku 7. [23] Takýmito nebulizátormi sú napríklad Pari® LC plus, Pari LCD od firmy PARI, či NebuTech od Salter Labs. [24]

Breath actuated nebulizers (BAN)

Dychom aktivované nebulizátory vypúšťajú aerosól iba počas nádychu, takže straty pri výdychu sú nulové. Prvá generácia týchto nebulizátorov je založená na manuálnom ovládaní toku (viď. Obr. 8). Užívateľ počas výdychu palcom blokuje tok vzduchu z kompresora, a tak reguluje produkciu aerosólu. Takáto technológia vyžaduje koordináciu medzi rukou a dýchaním, čo môže spôsobiť komplikácie. [21]



Obrázok 8: Obrázok znázorňuje princíp BAN ovládaných manuálne a je prebratý zo zdroja [21]



Obrázok 9 znázorňuje princípu mechanicky ovládaných BAN a je prebraný zo zdroja [21]

obvodom zväčša využitím tlakového spínača, ktorý zaznamená pacientov nádech a aktivuje zariadenie. To znamená, že ich použitie nie je obmedzené dýchacími schopnosťami pacienta. [21]

Ďalším typom BAN sú mechanicky ovládané nebulizátory (viď. Obr. 9). Príkladom takýchto nebulizátorov je napríklad AeroEclipse II. Ten má na vrchu zelený gombík, ktorý sa pohne nadol pri inhalácii a vráti sa nahor pri výdychu, a tak signalizuje pacientovi, či je aerosól produkovaný. Pri inhalácii sa v dôsledku vzniknutého podtlaku spolu so signalizačným gombíkom posunie nadol aktivačný piest na pružine a aktivuje zariadenie. Pri výdychu sa vráti piest do pôvodnej polohy, kde zostáva až do ďalšieho nádechu. [20] Kvôli citlivosti tohto mechanizmu sú takéto zariadenia vhodné hlavne pre staršie deti a dospelých. [21] Tretím typom dýzových BAN sú nebulizátory aktivované mikrop procesorom. Tieto zariadenia sú aktivované elektronickým

3.2.1.2 Ultrazvukové a mriežkové nebulizátory

Ultrazvukové nebulizátory

Ultrazvukové nebulizátory vysokofrekvenčnými vibráciami (1–3 MHz [24]) vytvárajú v roztoku stojaté vlnenie, ktoré na hladine spôsobí tvorbu aerosólu. Pri vibráciách dochádza k ohrevu kvapaliny, preto táto technika nie je vhodná pre tepelne labilné liečivá. Takýmito zariadeniami sú napríklad MicroAir Ultrasonic Model od Omron Healthcare, či MABISMist od Mabis Healthcare. [21]

Mriežkové nebulizátory

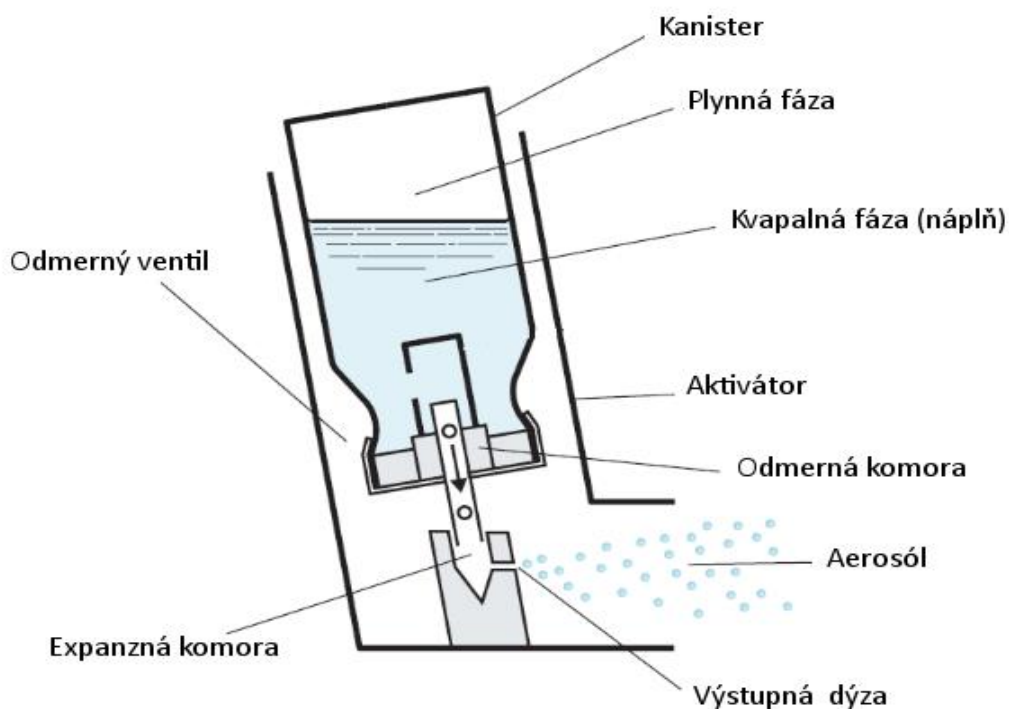
V mriežkových nebulizátoroch je kvapalnú liečivo prehnané cez vibrujúcu mriežku s množstvom malých otvorov, a tým sa z neho tvorí aerosól. Mriežkové nebulizátory sa delia na aktívne a pasívne. U aktívnych je mriežka s približne 1000–4000 otvormi rozvíbriovaná pomocou piezokeramických prvkov, ktoré ju obklopujú a v kontakte s kvapalinou produkuje aerosól. Takýmito sú napríklad Aeroneb od Aerogenu, či eFlow od PARI. V pasívnych mriežkových nebulizátoroch je kvapalina rozhýbaná ultrazvukovým rohom cez mriežku s množstvom otvorov a aerosól je generovaný týmto spôsobom. Príkladom pasívneho nebulizátoru je napríklad Microair™ NE-U22. Mriežkové nebulizátory môžu byť napájané z batérie, ich prevádzka je tichá, vytvárajú frakciu častíc vhodnú pre dopravu do periférnych častí pľúc a sú schopné nebulizovať aj malé objemy kvapalín, teda oproti dýzovým nebulizátorom sú veľmi efektívne. Avšak sú zložité a drahé. Pri použití viskózných liečiv sa môžu malé póry upchať a pri čistení je potrebné nebulizátor zakaždým rozobrať, takže v súvislosti s ich zložitou sú veľmi náchylné na poškodenie [21; 24]. Existujú a stále sa vyvíjajú nové moderné inteligentné nebulizátory ako Akita, či I-neb, ktoré využívajú adaptívne technológie ako AAD® (Adaptive Aerosol Delivery). Tá zanalyzuje pacientov dýchací

profil počas prvých troch nádychov a na základe toho vytvorí presné načasovanie nebulizácie aerosólu počas inhalácie tak, aby bola čo najefektívnejšia. Okrem toho informuje pacienta o efektívite jeho dýchania počas inhalácie. [24]

3.2.2 Aerosólové dávkovače (pMDI)

Aerosolové dávkovače sú vďaka svojej prenosnosti populárne už veľmi dlhú dobu a sú najbežnejšími inhalačnými zariadeniami používanými na liečbu astmy, či CHOCHP (Chronickej obštrukčnej choroby pľúc). Sú ľahké, prenosné a kompaktné, nevyžadujúce takmer žiadnu prípravu pred inhaláciou. Avšak často sú náročné na koordináciu medzi aktiváciou a dýchacím profilom pacienta, veľká časť emitovanej dávky sa usádza v orofaryngálnej oblasti a u niektorých pacientov môžu vyvolať reakciu na hnací plyn. Aerosólové dávkovače môžeme rozdeliť ako konvenčné MDI, dychom aktivované MDI a Soft Mist inhalátory. Každý jeden takýto inhalátor pozostáva z kanistra, pohonného propelantu (skvapalnený plyn HFA), účinnej látky, odmerného ventilu a aktivátora (náustku) (viď Obr. 10). [21; 25]

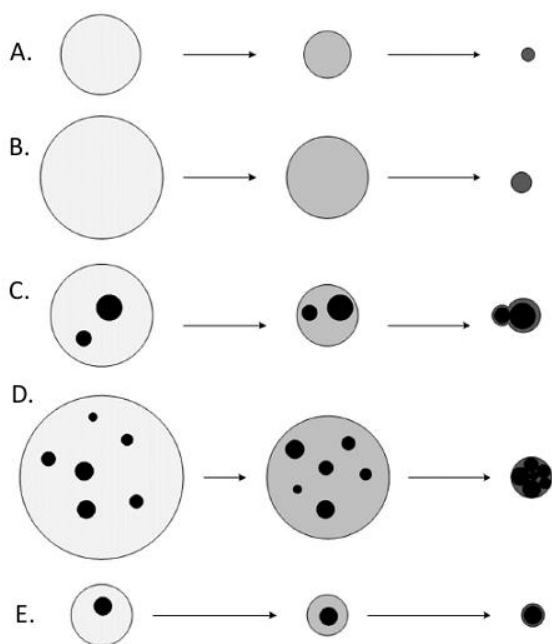
Účinná látka býva buď rozpustená v hnacom plyne a zmesi excipientov alebo suspendovaná, čo znamená, že mikronizované častice sú dispergované v hnacom plyne. Pri aktivácii je iba 1 – 2 % z emitovanej náplne tvorené účinnou látkou. Náplň zvyčajne obsahuje surfaktant alebo disperzné činidlo. To zaručuje vhodnú veľkosť častíc, mazanie odmerného ventilu a v neposlednom rade dobrú suspenziu účinnej látky v náplni (HFA). [25; 21] Zistilo sa, že pridaním CO₂ do hnacieho plynu zo zmesi HFA-134 a etanolu sa zmenšia rozmery emitovaných častíc. A to tak, že pri praskaní bublín CO₂ dôjde k rozbíjaniu väčších kvapiek liečebného roztoku na menšie. [18] Rozmery kvapiek v momente emitovania aerosólu sú závislé od viacerých faktorov, ako sú druh hnacieho plynu, rozmery ventilu a otvor na náustku (aktivátore). V tomto momente sa



Obrázok 10 znázorňuje bežné zostavenie pMDI. Obrázok je prebratý zo zdroja [22]

MMAD kvapiek pohybuje medzi 8 – 12 μm . Vzápätí sa z týchto kvapiek rapidne odparuje hnací plyn a prípadné spolurozpúšťadlá. Po odparení týchto zložiek zostávajú reziduálne častice s menšími rozmermi, zložené z liečiva a neprchavých excipientov. Výsledné rozmery častice sú závislé od pôvodných rozmerov častice a od množstva neprchavých excipientov a liečiva. Na *obrázku 11* sú znázornené kvapky počas postupného vypŕchania zložiek. Kvapky na ľavej strane obrázku obsahujú všetky zložky zmesi, teda hnací plyn, spolurozpúšťadlá, neprchavé excipienty a účinnú zložku, a v pravej časti obrázku sú znázornené samotné reziduálne častice po vypŕchaní prchavých zložiek. [26]

Kanistre pMDI musia odolávať vysokému tlaku na to, aby udržali pohonný plyn v kvapalnej fáze. Bývajú preto vyrobené zo skla či z plastu upraveného tak, aby



Obrázok 11 znázorňuje zmenu rozmerov častíc po emitovaní suspenzie. Na obrázku A a B sú znázornené kvapky, ktoré neobsahujú žiadne čiastočky lieku. Na obrázkoch C až E je vidieť, že rozmery reziduálnej kvapky sú závislé od množstva suspendovaných častíc. Obrázok je prebratý zo zdroja [26]

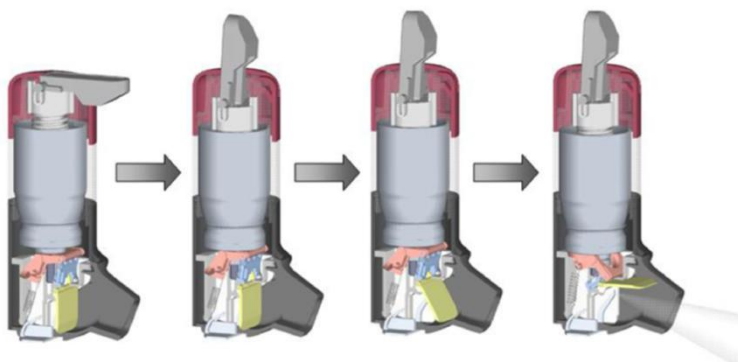
odolával vysokému tlaku, alebo z hliníka. Vo väčšine prípadov je používaný hliník, pretože je ľahký a neprepúšťa svetlo, avšak pre niektoré látky je vhodnejšie používať sklo, kvôli jeho inertným vlastnostiam. [25]

Odmerný ventil má za úlohu opakovane dodávať presne odmerané množstvo náplne. Ako náhle sa odmerná komora vyprázdni do okolia, je opätovne naplnená skvapalneným hnacím plynom. Odmerný ventil funguje ako dva oddelené ventily. Jeden vonkajší, na spodku odmernej komory, ktorý utesňuje odmeranú dávku od okolitého prostredia a druhý, vnútorný, ktorý izoluje presnú dávku od obsahu kanistra. Súčasťou tohto ventilu musí byť tesnenie na vrchu kanistra, ktoré zabráňuje poklesu tlaku v nádobe. Objem odmernej komory sa pohybuje medzi 25 – 100 μl . Konvenčné pMDI sa spúšťajú zatlačením kanistra oproti náustku. Vtedy je

odmeraná dávka náplne uvoľnená cez dýzu a expanduje von zo zariadenia. [25; 21; 27]

3.2.2.1 Dychom aktivované MDI

Prvý dychom aktivovaný pMDI bol Autohaler™ od Graceway Pharmaceuticals. Ten odstránil ťažkosti s koordinovaním nádychu a aktiváciou zariadenia. Princíp je založený na stlačenej pružine, ktorá tlačí kanister tak, aby pri otvorení dýzy došlo k emitovaniu aerosólu.



Obrázok 12: Znáznornenie Autohaleru a princípu jeho funkcie zo zdroja [27]

Autohaler™ je pripravený na aktiváciu, ak je páčka na vrchu zariadenia zdvihnutá. To znamená, že pružina opierajúca sa o dno kanistra zatláča kanister smerom nadol k náustku. Ak pacient prekročí pri nádychu tok 30 l/min, lopatka naspodku pri náustku uvoľní pružinu a dôjde k aktivácii

zariadenia a emitovaniu aerosólu (viď. Obr. 12). Autohaler™ používal ako hnací plyn CFC, a preto bol 31. decembra 2013 odstránený z trhu. Podobným princípom však fungujú aj iné dychom aktivované MDI. [21]

Easi-Breathe od Norton Healthcare funguje na podobnom princípe ako Autohaler™. Pri vsadení kanistra a uzavretí nádoby je kanister tlačný pružinou naproti náustku. Easi-Breath nie je opatrený lopatkou ako Autohaler™, aktivujúci mechanizmus je o niečo jednoduchší. Na aktiváciu Easi-Breath stačí vyvinúť nádych s prietokom 20 l/min. Aj v aerosólových dávkovačoch dochádza neustále k inováciám. Napríklad aerosólový dávkovač MD Turbo od firmy Respirics využíva technológiu, vďaka ktorej sa dávka emituje pri dosiahnutí preddefinovanej hodnoty prúdu pri nádychu a Smartmist je inteligentný moderný aerosólový dávkovač, ktorého aktivácia je kontrolovaná zabudovaným mikroprocesorom. [28]

Vývoj pMDI zariadení je zameraný medzi iným aj na zabezpečenie pomalšieho prúdu emitovaného aerosólu, kvôli zväčšeniu dýchatelnej častky aerosólu. Zariadenie Spacehaler vytvára krútiaci sa vír v dýze a tým spomalí rýchlosť prúdu až na 2 m/s, čo znižuje mieru depozície v orofaryngálnej oblasti. [28]

3.2.2.2 Prídavné zariadenia k pMDIs

Z rovnakého dôvodu sa na pMDI pridávajú prídavné zariadenia zvané spacers alebo chambers. V podstate sú to trubice s objemami od 20 ml po 750 ml. Tým, že takéto zariadenia predĺžia cestu od inhalátora k ústnej dutine, spomalia prúd vstupujúci do úst, odstránia nežiaduci chladiaci efekt hnacích plynov, znižujú mieru depozície v orofaryngálnej oblasti, a taktiež vďaka chvíľkovému zadržaniu aerosólu odstraňujú komplikácie s koordináciou nádychu a aktivácie zariadenia. [28] Aby bolo pacientom jasné, kedy inhalátor vymeniť, začali sa vyrábať dávkovače s počítadlom zostávajúcich dávok. Ideálne počítadlá dávok kontrolujú, či bola dávka uvoľnená správne, teda podľa úbytku hmotnosti náplne určia presný počet ostávajúcich dávok. Takéto počítadlá sú však drahé a zložité, takže nie sú bežné. [27]

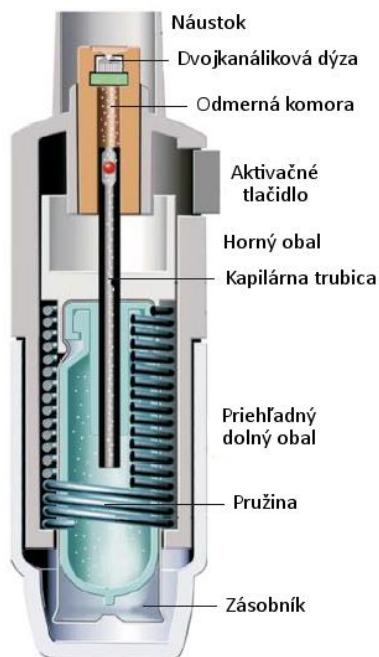
3.2.3 Soft Mist inhalátory (SMI)

Kvôli hnacím plynom sa aerosól v aerosólových dávkovačoch emituje vysokou rýchlosťou a to zapríčiňuje nízku mieru efektívnej depozície. Preto boli vyvinuté SMI systémy, ktoré nevyužívajú na tvorbu aerosólu hnací plyn, no zároveň sú rovnako

prenosné ako MDI. [29] Soft Mist inhalačné zariadenia alebo Mettered Dose Liquid Inhaler (MDLI) sú prenosné rozprašovače, ktoré produkujú presnú dávku jemnej hmly na inhaláciu. Jednou z týchto pokrokových technológií je Respimat® SMI™.

3.2.3.1 Respimat® SMI™

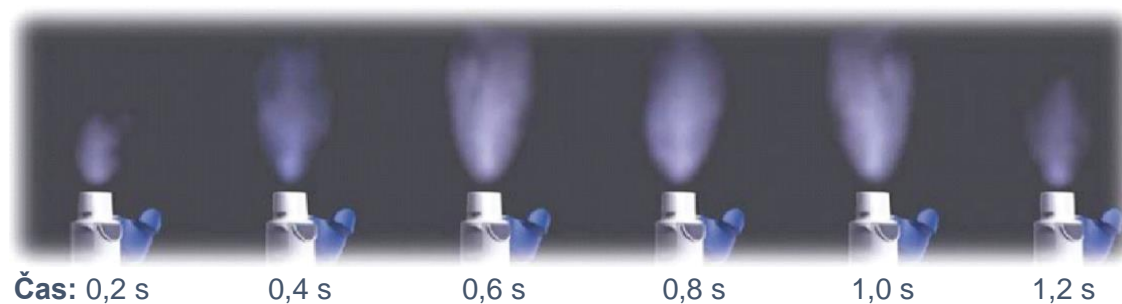
Respimat® SMI™ (viď. Obr. 13) od firmy Boehringer Ingelheim je prenosný rozprašovač kvapalnej náplne, ktorý je poháňaný čisto mechanickou energiou. Princíp jeho činnosti spočíva v prehnaní roztoku liečiva cez dvojkanálovú dýzu, pričom výstupy



Obrázok 13 znázorňuje schému inhalačného zariadenia Respimat® SMI. Je prebraný zo zdroja [46]

sú nasmerované pod presným uhlom. To zapríčini, že kvapalný roztok sa rozpráši do dýchateľných kvapôčok. Na tento proces je potrebná pomerne malá energia. Tá je zabezpečená pružinou, ktorá sa stlačí otočením tela zariadenia o 180°. Počas tohto pootočenia je kapilárna trubica spolu so zásobníkom posunutá k spodnej časti zariadenia a cez spätný ventil na konci trubice je náplň zo zásobníka presunutá do dávkovacej komory. Napokon stlačením tlačidla pre uvoľnenie dávky je uvoľnená pružina. To posunie kapilárnu trubicu opäť nahor a odmeraná dávka sa uvoľní cez dvojkanálovú dýzu a rozpráši sa už spomínaným spôsobom. [30]

Respimat® by mal byť navrhnutý tak, aby sa veľkostné spektrum častíc aerosólu nachádzalo medzi hodnotami 1 – 5,8 µm. Z meraní rýchlosti emitovaného aerosólu pomocou videozáznamov bola určená rýchlosť produkovanej hmly približne 0,8 m/s. To je približne 3 až 10-krát menšia rýchlosť ako u pMDI. Celková doba emitovania hmloviny je 1,2 sekundy (časový priebeh emitovania hmloviny je na Obrázku 14). Pre porovnanie u aerosólových dávkovačov je táto doba približne 0,15 až 0,36 sekundy. Všetky tieto faktory



Obrázok 14 znázorňuje emitovanú hmlovinu v priebehu rozprašovania s časovým intervalom fotografií 0,2 sekundy. Obrázok pochádza zo zdroja [30]

3.2.4 Inhalátory pre práškovú formu lieku (DPI)

Súčasne používané inhalátory pre práškovú formu lieku môžeme rozdeliť podľa dizajnu ich zásobníka na jednodávkové (Single Dose), inhalátory s viacjednotkovou dávkou (Multiple-unit Dose) a viacdávkové (Multiple Dose). Jednodávkové inhalátory obsahujú vždy naraz iba jednu odmeranú dávku inhalačného prášku uloženú v kapsule. Tá je pred použitím prepichnutá, čím je prášok prichystaný na inhaláciu. Takýmito inhalátormi sú napríklad Breezhaler® od firmy Novartis, HandiHaler® od Boehringer Ingelheim alebo Aerolizer® od firmy Schering-Plough. Inhalátory s viacjednotkovou dávkou obsahujú naraz niekoľko vopred odmeraných dávok uložených v blistri, na disku alebo inou formou. Po odkrytí je každý blister prepichnutý a podobne ako u jednodávkových inhalátorov je tak pripravený na inhaláciu. Takýmto inhalátorom je napríklad Diskhaler® od firmy Glaxo. Poslednou konvenčnou formou dizajnu sú viacdávkové inhalátory. Tie obsahujú rezervoár s inhalačným práškom. Zabudovaný mechanizmus zabezpečí odmeranie dávky pred aktiváciou. Viacdávkové inhalátory napríklad sú Twisthaler® od firmy Schering-Plough, Flexhaler® od AstraZeneca alebo Genuair od Almirall Sofotec GmbH, [21; 18]

Na prášok pri jeho inhalácii pôsobia 3 druhy síl. Medzičasticové sily, ktorými na seba vzájomne pôsobia častice prášku, disperzné sily, ktoré vyvíja zariadenie počas úniku prášku a sila nádychu. Pre dosiahnutie požadovanej depozície v čo najväčšej miere by tieto sily mali byť v rovnováhe. [31] Cieľom pri navrhovaní práškových inhalátorov je teda udržiavať rovnováhu medzi odporom zariadenia a mierou prietoku pri inhalácii. Odpor, ktorý kladú inhalačné zariadenia pri nádychu, komplikuje až znemožňuje deťom, starším pacientom a pacientom v pokročilom štádiu ochorenia správnu inhaláciu. Veľký prietok pri nádychu je potrebný na deaglomeráciu zlepených časticových zoskupení. Avšak takto rýchly prúd zvýši depozíciu častíc v orofaryngálnej oblasti, čo znižuje efektivitu. [21; 32; 18] Inhalátory pre práškovú formu lieku teda môžeme rozdeliť podľa odporu, ktorý kladú inhalácii. Medzi inhalátory s vysokým odporom patria HandiHaler, Easyhaler a Twisthaler. Medzi stredneodporové DPI patria Turbohaler, Accuhaler/Diskus, Ellipta, Novolizer a Genuair. Inhalátory ako Aerolizer, či Breezhaler sú nízkoodporové. [32] Na modely depozície sa, ako už bolo spomenuté, podieľajú taktiež medzičasticové sily, ktoré ovplyvňujú vlastnosti častíc prášku a tvoria agregáty. [31] Všetky inhalačné prášky sú náchylné na vplyvy vlhkosti. Tá spôsobuje zhľukovanie častíc a zabraňuje ich deaglomerácii, preto je nutné udržiavať náplň suchú. Prášky uložené v blistroch a kapsulách sú voči tomuto faktoru zabezpečené, avšak viacdávkové zariadenia s rezervoárom by mali byť pred vlhkosťou chránené, ako najviac to je možné. Nemali by sa skladovať v kúpeľniach, či iných miestach s vysokou vlhkosťou. Takisto pacient nesmie vydychovať vzduch do DPI zariadení kvôli vlhkosti vydýchnutého vzduchu. [21] Zariadenia, pri ktorých musí prúd vzduchu potrebný na nasatie prášku vyvinúť sám pacient, sa nazývajú pasívne. Kvôli vysokým odporom zariadení sa vyvinuli aktívne DPI ako Spiros® a Exubera®, ktoré pri aktivácii vyvíjajú energiu na emitovanie aerosólu. Spiros® je zariadenie poháňané batériou a Exubera® je zariadenie na inhaláciu inzulínu, ktoré využíva piestom stlačený vzduch na disperziu častíc. Oba spomenuté inhalačné systémy boli stiahnuté z trhu kvôli vysokým cenám, náchylnosti na poruchy, či veľkému počtu prevádzkových krokov, a teda aj kvôli užívateľskému nepohodliu. [33] Schopnosť mikronizovaných častíc prispôbiť sa prúdu je malá. Preto sa využívajú fyzikálne zmesi častíc liečiva s časticovými nosičmi (väčšinou laktózovými) s rozmermi približne 30 – 90 µm. Tie pomáhajú deaglomerácii častíc a dopraveniu prášku. [34]

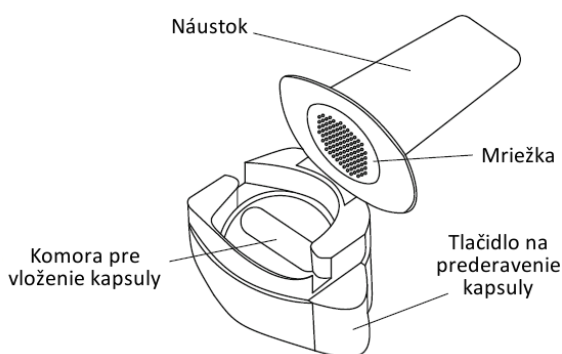
	Odpor DPI pri nádychu [kPa ^{0,5} l/min]	Prietok pri nádychu [l/min]
Breezhaler®	0,017	111
Aerolizer®	0,019	102
Ellipta®	0,027	74
Novolizer®	0,027	72
Accuhaler/Diskus®	0,027	72
Genuair®	0,031	64
Nexthaler®	0,036	54
Turbohaler®	0,039	54
Handihaler®	0,058	37

Tabuľka 2 ukazuje odpor prietok pri nádychu u bežne dostupných inhalačných zariadení pre práškovú formu lieku. Údaje sú získané zo zdroja [32]

3.2.4.1 Súčasne dostupné DPI zariadenia

V súčasnej dobe jestvujú DPI na liečbu rôznych ochorení a vynakladá sa veľké úsilie na vyvinutie inhalačných zariadení na rôzne účely od liečby rakoviny po potláčanie migrény. [6] V roku 2013 firma Novartis uviedla na trh TOBI® Podhaler na liečbu chronickej pseudomonádnej infekcie, ktorá je spojená s cystickou fibrózou. Dovtedy sa liečivo na toto ochorenie dalo inhalovať iba pomocou dýzového nebulizátoru LC® Plus od firmy PARI Respiratory equipment. Veľká časť vývoja DPI v poslednom desaťročí bola venovaná inhalačnému podaniu inzulínu pri ochorení diabetes. Zariadenie Afrezza® od firmy MannKind's s technológiou TechnoSphere® bolo v roku 2014 schválené Správou potravín a liečiv ako vhodné zariadenie na podávanie inzulínu. [34] Väčšina súčasne používaných zariadení pre práškovú formu lieku je určená na liečbu astmy a CHOCHP. Niektoré z takýchto inhalačných zariadení budú popísané podrobnejšie.

Prvou generáciou týchto zariadení sú jednodávkové inhalátory. Ako už bolo spomenuté, ich princíp spočíva v tom, že kapsula naplnená práškom sa po vložení do zariadenia prepichne ihlami upevnenými o tlačidlá na bokoch zariadenia. Aktivujú sa dychom a dopravenie dávky na cieľové miesto je závislé od veľkosti častíc a deaglomerácie zhlukov časticových nosičov alebo zmesi nosičov unášaných pacientovým dychom. Takýmito zariadeniami sú napríklad Rotahaler® (GlaxoSmithKline), Handihaler® (Boehringer Ingelheim), či Breezhaler® (Novartis) znázornený aj na Obrázku 15. [35; 36] Zariadenia prvej generácie majú väčšinou nízky odpor voči inhalácii. To spôsobuje veľmi rýchly prúd aerosólu, čo je nevýhodou. [36]



Obrázok 15 vyobrazuje Breezhaler od firmy Novartis. Kapsula s inhalačným práškom sa vloží do komory pre kapsulu a stlačením tlačidiel na bokoch zariadenia sa prepichne. Náustok sa vráti do zatvorenej polohy a nádychom pacient vytiahne prášok z kapsule. Mriežka na spodku náustku slúži na zabezpečenie deaglomerácie častíc. Podobným spôsobom fungujú všetky DPI prvej generácie. Obrázok je prebratý z článku „Devices for Dry Powder Drug Delivery to the Lung“ (zdroj [34])

DPI zariadenia podľa generácie	Výrobca	Typ zariadenia	Účinná látka
Prvá generácia			
Rotahaler	GlaxoSmithKline	Single-Dose	SC
Aerolizer	Novartis	Single-Dose	Fo,Bud
HandiHaler	Boehringer Ingelheim	Single-Dose	Tio
Breezhaler	Novartis	Single-Dose	Inda, Glico
Cyclohaler	Pharmachemie	Single-Dose	Bud, BDP, Sa
Druhá generácia			
Turbohaler	AstraZeneca	Multidose	Bud, Fo, Fo+Bud
Diskus	GlaxoSmithKline	Multiunit-Dose	S, Sa, Sa+Flu
Easyhaler	Orion Pharma	Multidose	Sa, BDP
Genuair	Almirall	Multidose	Acl
Twisthaler	Schering-Plough	Multidose	Mo
Clickhaler	Innovate Biomed	Multidose	S, BDP
NEXThaler	Chiesi	Multidose	Fo+BDP
Ellipta	GlaxoSmithKline	Multiunit-Dose	Vil+Flu
Tretia generácia			
Airmax	Norton Healthcare	Multidose	Fo, Bud

Acl = aclidinium; BDP = beklometazón diropionát; Bud = budesonid; Fo = formoterol; Flu = flutikazón; Glico = glykopyrronium; Inda = indaceterol; Mo = mometazón, S = salbutamol, SC = sodium cromoglykát; Tio = Tiotropium; Vil = vilanterol

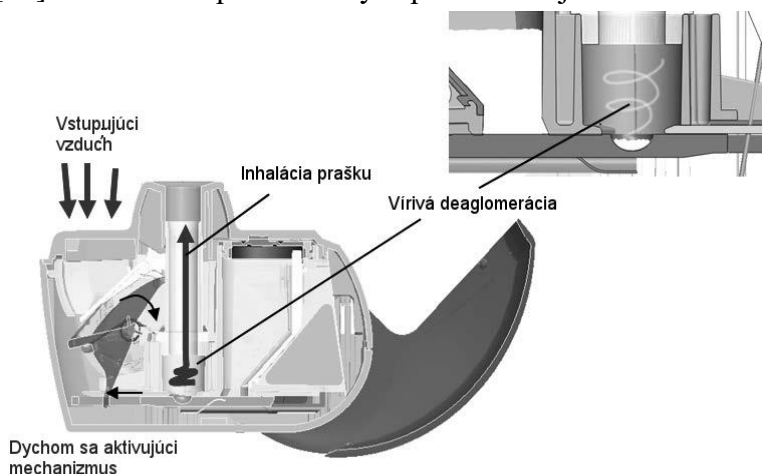
Tabuľka 3 predstavuje prehľad DPI zariadení aj s informáciou o účinných látkach, pre ktoré sú dostupné. Údaje v tabuľke sú prebraté zo zdroja [36]

Zariadenia druhej generácie sa delia na inhalátory s viacjednotkovou dávkou a viacdávkové inhalátory. FPF, teda časť veľkostného spektra nachádzajúca sa v požadovanom intervale pre dopravenie liečiva do pľúc je u týchto inhalátorov medzi 12 až 40 %. Naposledy vyvinuté a komerčne dostupné zariadenia tejto kategórie sú NEXThaler® (Chiesi), Genuair® (Almirall S.A.) alebo Ellipta® (GlaxoSmithKline), zo starších zariadení sú to napríklad Turbuhaler® (AstraZeneca), či Diskus™ (GlaxoSmithKline). [36]

Diskus™ je inhalátor s viacjednotkovou dávkou. Obsahuje zvinutý pás so 60 dávkami zabalenými samostatne v dvojitej fólii. Pás je zvinutý na rotačných častiach. Tie sa posunutím lopatky na bok pootočia a posunú tak pás s dávkami. Počas tohto posunutia sa rozbalí ďalšia dávka a prichystá na inhaláciu. [37; 35] Náustok zariadenia je zakrytý otočným krytom, teda je odhalený iba po manuálnom odkrytí. V prípade, že odbalená dávka nebola inhalovaná, po presunutí lopatky naspäť je dávka odstránená do zbernej komory. Inhalačné zariadenia Diskus sú dostupné pre zmesi obsahujúce ako účinné látky salbutamol, salmeterol a flutikazón propionát. Podľa súčasných inštrukcií na liečbu astmy sa odporúča inhalácia zmesi kortikosteroidov a β_2 -agonistov s dlhou účinnosťou. Seretide® Diskus™ je produkt, ktorý podľa týchto pokynov používa zmes salmeterolu (β_2 -agonista s dlhou účinnosťou) a flutikazón dipropionátu (kortikosteroid). [37]

Extra jemná prášková forma zmesi beklometazón dipropionátu (kortikosteroid) a formoterol fumarátu (β_2 -agonista s dlhou účinnosťou) vyšla na trh v roku 2013. NEXThaler® (viď. Obr. 16), ktorý bol registrovaný už v roku 2008, sa po vyvinutí tejto extra jemnej formulácie začal používať na jej podanie a pod názvom Foster NEXThaler sa stal jedným z najpoužívanějších inhalátorov na liečbu astmy. [38; 39] Častice spomínanej zmesi majú MMAD <1,5 μm [33]. NEXThaler je vybavený inovatívnym dychom aktivujúcim sa mechanizmom (BAM) zabráňujúcim len čiastočnému uvoľneniu dávky, teda zabezpečuje aby bola pri inhalácii vždy emitovaná kompletná dávka. Prášok je tak uvoľnený iba ak pacient dosiahne prahovú hodnotu prietoku

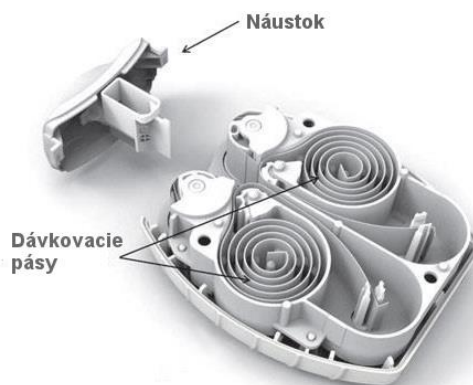
(35 l/min). [36] Na spodku rezervoár obsahujúceho práškovú zmes je dávkovací otvor. Pod otvor je umiestnená doštička s dierou presných rozmerov. Diera slúži na presné odmeranie dávky a ako náhle sa dostane pod otvor, je do nej z rezervoára presypaná dávka prášku. Otvorením krytu zariadenia sa doštička s dávkou presunie tak, aby bola dávka pod inhalačným otvorom, a tým sa zakryje otvor rezervoára. Pri nádychu pacienta vstupuje z boku zariadenia vzduch, ktorý pootočí BAM. Tak posunie doštičku zakrývajúcu dávku inhalačného prášku a sprístupní dávku na inhaláciu. Pri inhalácii prechádza prášok cez vírivú komoru, ktorá napomáha deaglomerácii zhlukov častíc. [40] Na ochranu pred okolitým prostredím je na rezervoár prilepený desikant⁸ oddelený



Obrázok 16: ukazuje princíp aktivácie NEXThaleru popísanú v texte. obrázok je prebraný zo zdroja [40]

semi-premeabilnou membránou, čo chráni prášok pred vlhkosťou. [34] Zariadenie informuje pacienta aj o tom, či bola dávka emitovaná kompletne, aj o počte predchádzajúcich použití. NEXThaler dosahuje FPF až okolo 50 %, čo je výrazné zlepšenie oproti starším DPI. [34] V roku 2015 bolo schválené používanie Foster[®] NEXThaleru aj na liečbu CHOCHP. [38]

Ďalším používaným zariadením je Ellipta[®] (GlaxoSmithKline), ktoré je znázornené na Obr. 17. Je to jednopásové alebo dvojpásové zariadenie s viacjednotkovou dávkou, s dávkami uloženými v spomínaných pásoch. Toto zariadenie je používané na podanie rôznych liečiv aj na liečbu astmy, aj CHOCHP. Vo vnútri Ellipty sú po bokoch dve torzné pružiny. Pri kombinovanej terapii sú využité obe a na každej z nich je navinutý dávkovací pás s 30 dávkami, pri nekombinovanej je využívaná iba jedna a iba jeden pás. Keď nie je zariadenie používané, je náustok zakrytý otočným krytom, ktorý sa pred použitím odklápa na bok. Pri odkrývaní náustku sa v zariadení deje niekoľko vecí naraz. Každý pás sa posunie o jeden blister obsahujúci dávku a umiestni blister do dráhy prúdenia vzduchu pri nádychu. Počas toho sa odlúpne fólia, ktorou je dávka v blistri zabalená, a tak odhalí prášok, pričom odlúpnuté fólie sú zhromažďované. Otočenie krytu spôsobí otočené počítadla dávok, čo



Obrázok 17: Na tomto obrázku je pohľad do vnútra inhalačného zariadenia Ellipta pre lepšiu predstavu popísaného mechanizmu aktivácie zariadenia a funkcie torzných pružín. Obrázok je prebraný zo zdroja [41]

⁸ Desikant je hygroskopická látka, ktorá sa používa na vysušanie okolitého prostredia.

zniži indikovaný počet zostávajúcich dávok o jednu. Po otočení krytu vydá zariadenie počuteľné cvaknutie, ktoré značí, že je dávka nachystaná na inhaláciu. [41]

Genuair® (Almirall Sofotec GmbH) je viacdávkové inhalačné zariadenia pre práškovú formu lieku, ktoré bolo na trh uvedené v roku 2012 ako inhalačné zariadenie na podávanie práškovej formy acilidinium bromidu a M₃-antagonistov na liečbu CHOCHP. Prášková náplň je uložená v nevymeniteľnom rezervoári. V zadnej časti zariadenia sa nachádza farebné tlačidlo. Stlačením tohto tlačidla sa z rezervoára odseparuje odmeraná dávka práškovej formulácie. Korektným stlačením sa červený obdĺžnikový indikátor v prednej časti zariadenia zmení na zelený, čo značí, že zariadenie je pripravené na inhaláciu. V prípade správnej inhalácie vydá zariadenie cvaknutie, ako signalizáciu pacientovi. Deaglomeráciu zhlukov častíc zabezpečuje cyklónový separátor. [34] In vitro štúdie takisto preukázali, že zariadenie podáva spoľahlivú dávku aerosólu pri rôznych tepelných a tlakových podmienkach. Po použití kritického počtu dávok sa rezervoár automaticky uzamkne. [36]

Tretou generáciou inhalátorov pre práškovú formu lieku sú aktívne inhalačné zariadenia. Tieto zariadenia na uvoľnenie a deaglomeráciu dávky nevyužívajú silu pacientovho nádychu, ale svoj vlastný zdroj energie. Tým môžu byť batériou poháňané rotačné komponenty ako v inhalačnom systéme Spiros®. Pri zariadení Spiros® stačí pomerne slabý nádech na aktiváciu motorčeka poháňajúceho rotačné časti. Prášok je potom dispergovaný dopadom na tieto rotujúce komponenty. Ďalšie aktívne zariadenia môžu byť aktivované vibráciami (ako MicroDose®), piestom stláčajúcim vzduch (ako Exubera®, či Aspirair®) alebo teplom (STACCATO®). [42]

Vývoj nových technológií stále prebieha a vznikajú stále nové inovatívne metódy. Podobne ako je to u aktívnych DPI, sú mnohé z nich príliš drahé a náchylné na poruchu, no do budúcnosti predstavujú ideálne smerovanie a je pravdepodobné, že sa na trh dostane ešte množstvo inovatívnych a účinných zariadení. V závere tejto časti sú stručne spomenuté niektoré z takýchto inovatívnych metód. Podľa prieskumov až 60 % pacientov nepoužíva svoje inhalačné zariadenia správne, preto je nutné vynakladať úsilie na ich poučenie a vo vývoji naďalej dbať o jednoduchosť manipulácie s inhalačnými systémami. [36]

STACCATO® je inovatívny jednorazový inhalačný systém, ktorý využíva teplo na odparenie filmu liečiva obalujúceho tepelnú nádobu. Film je v suchom stave hrubý 1-10 µm, čo odpovedá dávke 5 až 10 mg odparenej pri jednej inhalácii. Tepelná nádoba je ohrievaná v dôsledku chemickej reakcie. Odparené liečivo počas inhalácie desublimuje do jednotlivých častíc v dýchatelných veľkostiach. Veľkostné spektrum takto desublimovaných častíc je závislé od rýchlosti prúdu vzduchu. Liečivá vhodná pre inhalačný systém STACCATO® musia byť tepelne stabilné. Jeho výhodou je, že odparená látka sa dostane až do koncových častí pľúc a jej účinky nastupujú veľmi rýchlo. Je vhodný na inhaláciu nikotínu v prípade odvykania fajčiarov a bol schválený Správou potravín a liečiv pod názvom Adasuve® (Teva North America) ako DPI účinné pri liečbe schizofrénie a bipolárnych porúch osobnosti. [18; 34]

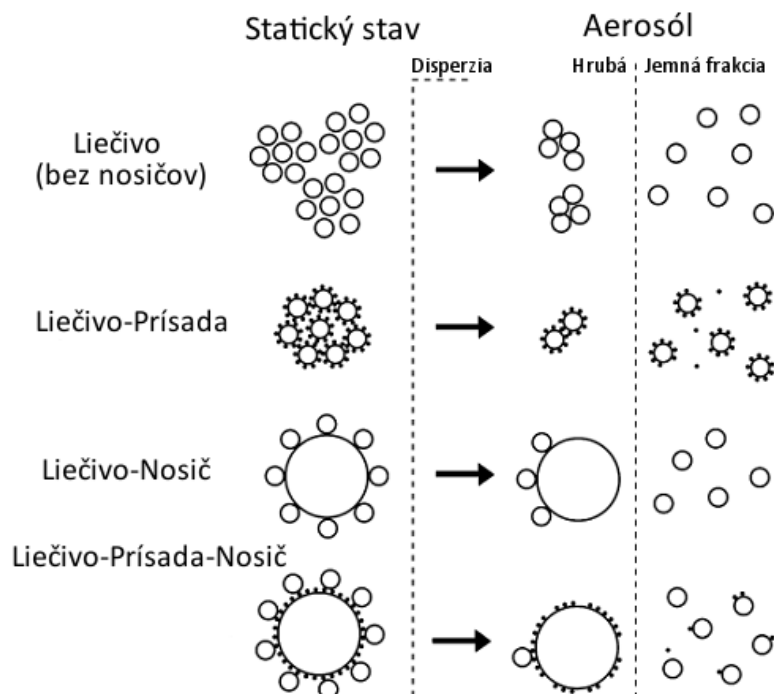
ResQhaler™ je jednorazové zariadenie využívajúce technológiu ActiveMesh™. Prášok je v ResQhaler™ a podobných zariadeniach uložený v sieťovanej priehradke vo vnútri inhalátora. V dôsledku prúdu vzduchu počas inhalácie mriežka vibruje a aglomeráty častíc prášku sú prehnane cez vibrujúcu mriežku. To spôsobí deaglomeráciu zhlukov častíc. [34; 33]

3.2.5 Prášková formulácia

Práškové náplne DPI zvyčajne pozostávajú zo zmesi liečiv a nosičov (napr. laktózy). Medzi časticami formulácie pôsobí niekoľko adhézných síl, vrátane Van der Waalsových síl, elektrostatických síl, či povrchového napätia kvapalných zložiek. Adhézne sily pôsobiace medzi časticami sú určené niekoľkými fyzikálno-chemickými faktormi, vrátane hustoty a veľkostného rozloženia častíc, tvaru či povrchovej štruktúry. [25] Van der Waalsove sily sú zaznamenateľné v prípade, že sú častice pri sebe veľmi blízko (0,2 – 1,0 nm) a sú dostatočne malé (20 μm a menej). Van der Waalsove sily sú ovplyvniteľné štruktúrou povrchu a tvarom. Elektrický náboj alebo potenciálový rozdiel vzniká na časticiach vtedy, keď sa dostávajú do kontaktu častice s rozdielnymi funkciami. Kapilárne sily vznikajú pri kondenzácii kvapiek. Pri úzkom kontakte medzi kvapalnými časticami vznikajú medzi časticami kvapalné mostíky. Kapilárne sily rastú na úkor elektrostatických, tie so zvyšujúcou sa vlhkosťou klesajú. [43]

3.2.5.1 Beznosičové formulácie

Účinné ingrediencie môžu byť v jednozložkovej, viaczložkovej forme, či vo forme zapúzdrených kapsúl. Môžu byť generované rôznymi metódami spomínanými v časti 3.3.1, pričom mikrokryštalizácia ani mletie nie sú vhodné, pretože nedokážu zabezpečiť vhodný tvar a veľkosť. Vhodne vygenerované častice môžu byť použité samostatne alebo v spojení s inými časticami nižšie popísanými spôsobmi. [43] Popisované typy formulácie DPI sú znázornené na Obr. 18.



Obrázok 18 zobrazuje častice jednotlivých druhov formulácií inhalačných zariadení pre práškovú formu lieku, opísaných vyššie. Znázorňuje zhľuky častíc počas inhalácie a ich deaglomerácie. Obrázok pochádza zo zdroja [40]

3.2.5.2 Liečivo–Nosič

Dávkovanie a disperzia malých množstiev účinnej prísady (ako 10 µg až 1mg) v samostatných dávkach tak, aby bola zachovaná efektivita, by bolo nepredstaviteľne náročné. Preto sa zmiešavajú veľké častice Skupiny A s jemnými časticami Skupiny C. To okrem zväčšenia objemu zlepši aj schopnosť častíc prispôbiť sa toku. Nosné častice môžu dosahovať rozmery až 100 µm. Šmykové sily pri inhalácii takejto formulácie sú dostatočné na prekonanie adhézných síl nosičov, ale neboli by dostačujúce na fluidizáciu⁹ častíc v rozmedzí 1 – 5 µm. Nosiče bývajú hlavne z laktózy, no používa sa aj sacharóza, manitol a iné. Nevýhodou je, že na jemné častice účinných prísad pôsobia také veľké adhézne sily, že sa v dôsledku šmykových síl pri inhalácii neoddelia od nosičov a v dôsledku toho zostávajú usadené v ústnej dutine. [43]

3.2.5.3 Liečivo–Prísada

Na zlepšenie fluidizácie sa medzi častice liečiva (Skupina C) pridávajú ako prísada častice ešte jemnejšie ako skupina C. Podstatným parametrom Van der Waalsových síl je medzičasticový odstup. To znamená, že akékoľvek zväčšenie vzdialeností medzi jemnými časticami liečiva a veľkými časticami nosičov zmenší adhézne sily medzi týmito časticami, a teda sa jednoduchšie oddelia pri inhalácii. Na to aby sa prejavili tieto účinky, musia byť častice prísady o 50 % ľahšie a 1/7-krát menšie ako účinné častice Skupiny C.

3.2.5.4 Liečivo–Nosič–Prísada

Zlepšenie dopraveného množstva častíc do pľúc sa dosahuje aj adíciou extrémne jemných častíc do formulácie Liečivo–Nosič. Pridané extra jemné častice môžu byť častice prísady alebo jemné častice rovnakého zloženia ako nosné častice. Najčastejšie sa používa adícia veľmi malých častíc laktózy do zmesi s laktózovými nosičmi. Čím je vyšší podiel extrémne malých častíc laktózy v tejto formulácii, tým lepšia je schopnosť oddelenia jemných častíc liečiva od nosných častíc v dôsledku rovnakého princípu ako v prípade Liečivo–Prísada. [43]

⁹ Fluidizácia je fyzikálny jav, kedy zrnitý materiál svojím stavom začne pripomínať kvapalinu. [50]

4 Experimentálna časť

V experimentálnej časti boli overené veľkostné distribúcie častíc z vybraných inhalačných zariadení. Na všetky merania bolo použité optické zariadenie Aerodynamic Particle Sizer (ďalej APS). Aparatúra bola prispôbovaná jednotlivým inhalačným systémom, s ohľadom na čo najmenší počet prekážok v ceste aerosólu do APS, ktoré by ovplyvňovali distribuovanú a zmeranú vzorku. V žiadnom meraní nebol použitý dilutor. Cesta vzorky do APS bola vytvorená z vodivej hadice kvôli eliminácii pôsobenia elektrostatických síl. Jeden koniec hadice bol nasunutý na vstupný otvor APS zariadenia, na druhý bola napojená izokinetická sonda, do ktorej bol vstrekaný aerosól. Izo-kinetická sonda zabezpečí nasatie väčšej časti produkovaného aerosólu a zabráni posunu veľkostnej distribúcie v dôsledku rôznych rýchlostí častíc v sonde a v jej okolí.

4.1 Metodický rozbor

V experimentálnej časti boli premerané veľkostné spektrá ôsmich inhalačných zariadení rôznych technológií: Konvenčný kompresorový nebulizátor, kompresorový nebulizátor InnoSpire® Elegance od Philips Respironics, tlakový aerosólový dávkovač Atrovent® od firmy Boehringer Ingelheim, Respimat® SMI s Placebo® náplňou aj s náplňou aj s náplňou Spiolto® od firmy Boehringer Ingelheim, jednodávkový inhalátor pre práškovú formu lieku Breezhaler® od firmy Novartis s náplňou Ultibro®, práškový inhalátor s viacjednotkovou dávkou Ellipta® v prevedení náplne ANORO® od GlaxoSmithKline a viacdávkové inhalačné zariadenie pre práškovú formu lieku Genuair® v prevedení náplne Brimica® od firmy AstraZeneca. Ku každému inhalačnému systému bolo potrebné individuálne prispôbiť aparatúru pre získanie čo najhodnovernejších výsledkov. Ukázalo sa, že vo všeobecnosti sú merania najpresnejšie, ak je dávka emitovaná priamo do sondy. Pri pokusoch, kde bola dávka emitovaná do nádoby s prefiltrovaným vzduchom, z ktorej boli vzorky odsávané do APS, sa veľkostné spektrum extrémne posúva k nižším hodnotám rozmerov a vo väčšine prípadov sa veľkostným rozložením častíc podobalo vzduchu. Tak isto pri vzorkovaní cez nádobu po viacerých dávkach (v prípade nebulizátorov po dlhšej dobe ich kontinuálnej činnosti) začali častice koagulovať, čo sa odrazilo postupným presúvaním sa veľkostného rozloženia k väčším rozmerom častíc na úkor menších. Pri nebulizátoroch dochádzalo ku kaogulácii aj v prípade, že aparatúra bola v otvorenom priestore a nebulizátor bol spustený dlhšiu dobu. Veľké množstvo dávok bolo pri viacerých inhalátoroch minuté na doladovanie aparatúry, a preto je výsledných meraní u niektorých zariadení príliš málo na štatistické vyhodnotenie.

4.1.1 Konvenčný kompresorový nebulizátor

Nádobka nebulizátoru bola napojená na kompresor nebulizátoru InnoSpire® vyvíjajúci maximálny tlak 317 kPa a priemerný prietok 6 l/min. Nádobka nebulizátoru bola fixne prichytená vo vertikálnom smere a naplnená do požadovanej miery destilovanou vodou. Izokinetická sonda bola nasmerovaná zhora na otvor nebulizátora, tak isto vo vertikálnom smere. Takéto

nasmerovanie sondy spôsobí zakrivenia hadice medzi sondou a APS, ktoré predstavujú prekážky pre dopravenie aerosólu do APS. Pre obmedzenie koagulácie nebola aparátúra umiestená do uzavretej nádoby. Avšak skúmané nebulizátory vypúšťajú aerosól s pomerne nízkou rýchlosťou, čo spôsobuje, že sú náchylné na prúdenia vzduchu v miestnosti. V prípade, že boli v miestnosti vyvíjané jemné prúdy vzduchu, ktoré mali simulovať

pohyb osôb, či prievan, veľkostné spektrá častíc z nebulizátoru sa medzi výrazne líšili aj tvarom, aj veľkosťami častíc. Preto bol okolo nebulizátoru vytvorený ochranný zákryt z kartónu. Ten zabránil vonkajším vplyvom, ale nespôsobil koaguláciu generovaných častíc, respektíve zrejme iba v malej miere. Vzorkovací čas bol nastavený na 20 sekúnd a horný limit totálnej koncentrácie aerosólu bol nastavený až na 7500 častíc/cm³.



Obrázok 19 je fotografia zostavenej vyššie popísanej aparatury pre meranie veľkostnej distribúcie častíc generovaných konvenčným kompresorovým nebulizátorom.

4.1.2 Kompresorový nebulizátor InnoSpire® Elegance

Postup a aparátúra boli pri nebulizátore InnoSpire® Elegance takmer totožné ako v predchádzajúcom prípade, avšak tento nebulizátor bol opatrený náustkom. Ten bol smerovaný šikmo nahor, čo spôsobilo, že keď bola izokinetická sonda nasmerovaná priamo k výstupu aerosólu, hadica vedená do APS nebola príliš zakrivená, ako v predošlom prípade. Už voľným okom bolo možné vidieť, že veľkosti častíc z tohto zariadenia sú výrazne menšie ako z predchádzajúceho. Fotografia aparatury je na obrázku 20.



Obrázok 20: Fotografia aparatury na meranie veľkostného rozloženia častíc z nebulizátoru InnoSpire®

4.1.3 Atrovent®

Aerosólový dávkovač Atrovent® je nutné používať vo vertikálnej polohe, takže kanister je navrchu. Izokinetická sonda bola opäť umiestnená priamo k výstupu, tak aby nasala čo najväčšie množstvo aerosólu. Pri vzorkovaní bol inhalátor aktivovaný opakovane niekoľkokrát po sebe v snahe o čo najkontinuálnejšiu produkciu aerosólu počas zaznamenávania vzorky. V dôsledku technológie aerosólových dávkovačov je rýchlosť emitovania dávky veľmi vysoká. Vzorkovanie bolo vykonané manuálne a pri manipulácii so zariadením dochádzalo k jeho miernemu pohybu. Pri vysokej rýchlosti aerosólu tieto pohyby ovplyvňovali vzorkovanie. Vzorkovací čas bol skrátený na 8 – 10 sekúnd kvôli nedostatku náplne.



Obrázok 21: Fotografia meracej aparatúry na meranie veľkostnej distribúcie častíc aerosólového dávkovača Atrovent

4.1.4 Respimat® SMI

Pre Placebo® a Spiolto® Respimat® bola použitá rovnaká aparatúra. Inhalátor bol uložený výstupom nadol a sonda naproti nemu, to znamená že hadica vedená do APS bola vystretá a bez zakrivení. Aerosól bol dávkovaný, podobne ako u Atroventu, so snahou emitovať za vzorkovací čas čo najviac dávok. Pri náplni Spiolto® bol vzorkovací čas skrátený na 4 až 5 sekúnd, kvôli nedostatku náplne.



Obrázok 22: Fotografia meracej aparatúry na meranie veľkostnej distribúcie častíc aerosólu produkovaného zariadením Respimat® SMI

4.1.5 Inhalátory pre práškovú formu lieku

Overovanie veľkostných distribúcií inhalátorov pre práškovú formu lieku bolo komplikovanejšie ako vyššie opísané merania. Na disperziu aerosólu bolo nutné simulovať hlboký nádych pacienta a zároveň zabezpečiť dopravenie čo najväčšieho množstva aerosólu do APS. Merania DPI boli obmedzené nízkym počtom dostupných dávok a taktiež časom. Aparatúra bola zostavená nasledovne. Na simulátor dýchania, ktorý zabezpečil nasatie vzduchu, bola napojená plastová bandaska. Simulátor bol napojený do vyrezaného otvoru na dne bandasky, zatiaľ čo do hrdla bandasky bol umiestnený inhalátor. Ten bol v otvore utesnený pomerne slabo, iba pomocou striebornej lepiacej pásky. V bočnej stene

nádoby bola vyrezaná diera, cez ktorú sa dovnútra nádoby dostala izokinetická sonda. Sonda bola umiestnená čo najbližšie k otvoru s inhalátorom. Následne bol aj tento otvor utesnený striebornou páskou. Keďže v tejto zostave bolo nespočetne veľa netesností, bolo potrebné, aby simulátor vyvinul nádych až 1,5 l/s. Až pri takomto silnom nádychu bola z inhalačných zariadení emitovaná celá dávka prášku. Keďže DPI nebolo možné aktivovať viackrát počas jednej vzorky, vzorkovací čas bol skrátený až na 2 až 4 sekundy. V snahe vyhnúť sa koagulácii častíc bolo nutné po každej dávke vyčistiť vzduch v nádobe, čo predĺžilo dobu meraní. Takáto aparátúra bola použitá na experimenty všetkých troch DPI, ktoré boli skúmané (Genuair[®], Ellipta[®], Breezhaler[®]).



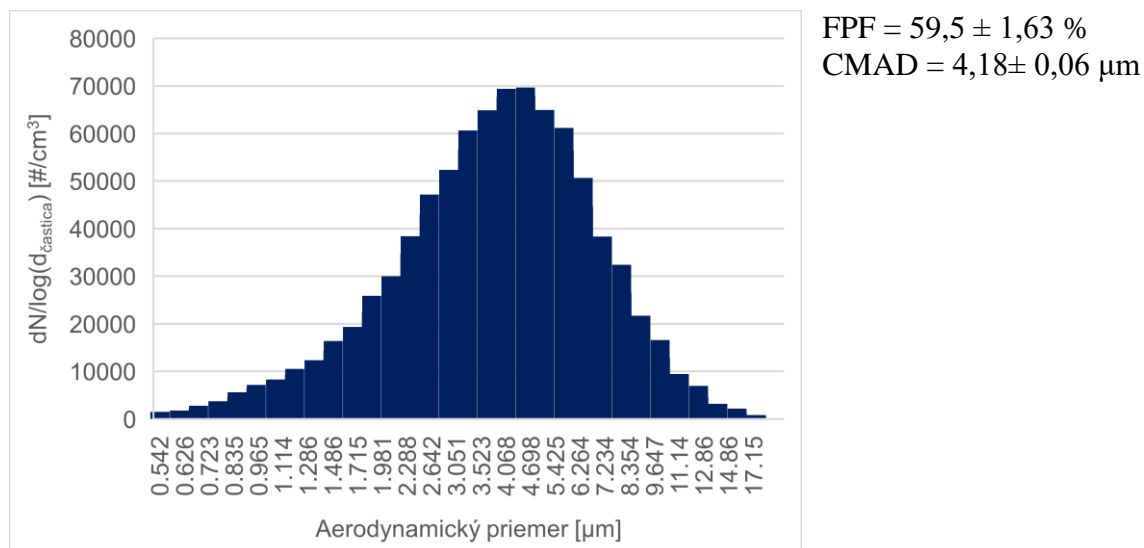
Obrázok 23: : Fotografia aparátúry pre meranie veľkostnej distribúcie častíc z inhalátorov pre práškovú formu lieku. Z fotografie je zjavné vysoké množstvo netesností.

Výsledky meraní

Pre vygenerované distribúcie boli určené FPF pre častice v rozmedzí 1 – 4,7 μm a priemerný CMAD.

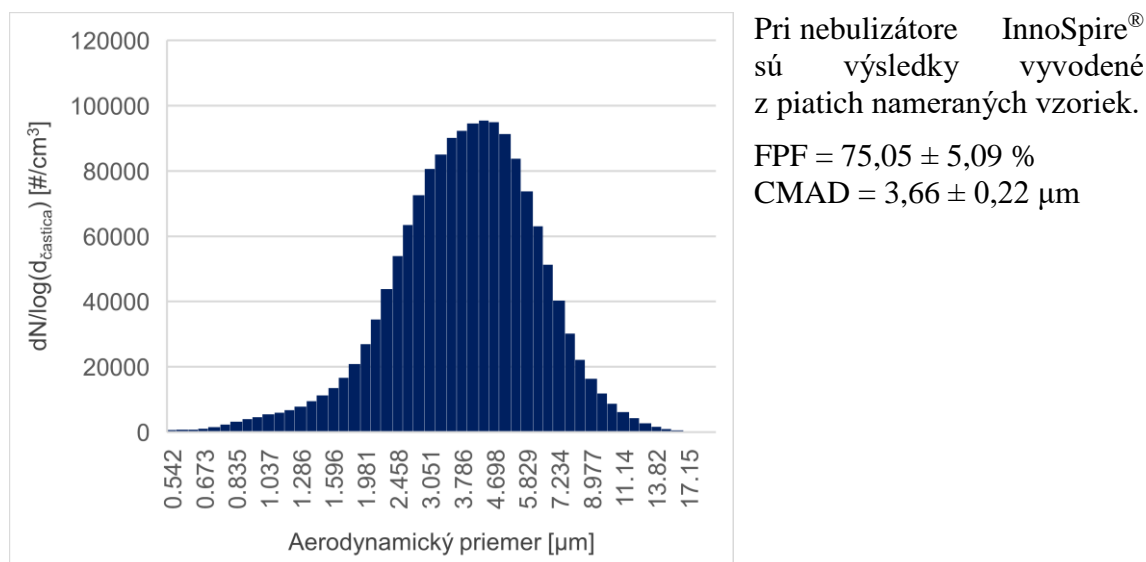
4.1.6 Konvenčný kompresorový nebulizátor

Výsledky meraní konvenčného kompresorového nebulizátoru sú vyvedené z piatich nameraných vzoriek.



Obrázok 24: Veľkostná distribúcia častíc aerosólu z konvenčného kompresorového nebulizátoru.

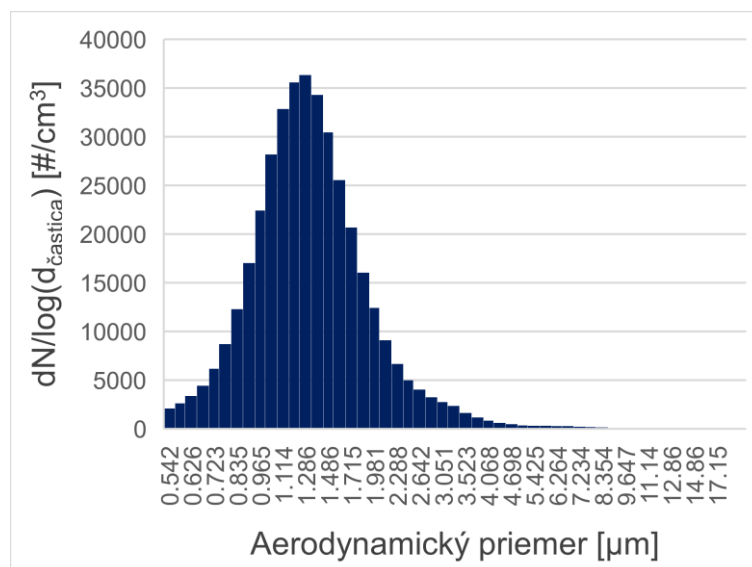
4.1.7 Kompresorový nebulizátor InnoSpire®



Obrázok 25: Veľkostná distribúcia častíc aerosólu z nebulizátoru InnoSpire®.

4.1.8 Atrovent®

Charakteristické veľkostné rozloženie aerosólu Atroventu® je na *obrázku 26*. Pri Atrovente z troch meraní vykonaných totožným spôsobom boli získané pomerne



rozdielne výsledky, preto sú uvedené všetky tri. V prvom meraní bolo vytvorených 6 vzoriek, v druhom iba 3 a v treťom 5.

$$FPF_1 = 59,37 \pm 6,93 \%$$

$$CMAD_1 = 1,08 \pm 0,06 \mu m$$

$$FPF_2 = 69,30 \pm 4,26 \%$$

$$CMAD_2 = 1,20 \pm 0,05 \mu m$$

$$FPF_3 = 78,59 \pm 0,89 \%$$

$$CMAD_3 = 1,29 \pm 0,01 \mu m$$

Obrázok 26: Typický tvar veľkostnej distribúcie častíc z Atroventu®.

Pre Atrovent® bol prepočítaný taktiež hmotnostný medián MMAD pomocou konverznej rovnice

$$MMAD = CMAD \cdot e^{3 \cdot (\ln(\sigma_g))^2} \quad (1)$$

Kde σ_g je štandardná geometrická odchýlka veľkosti častíc.

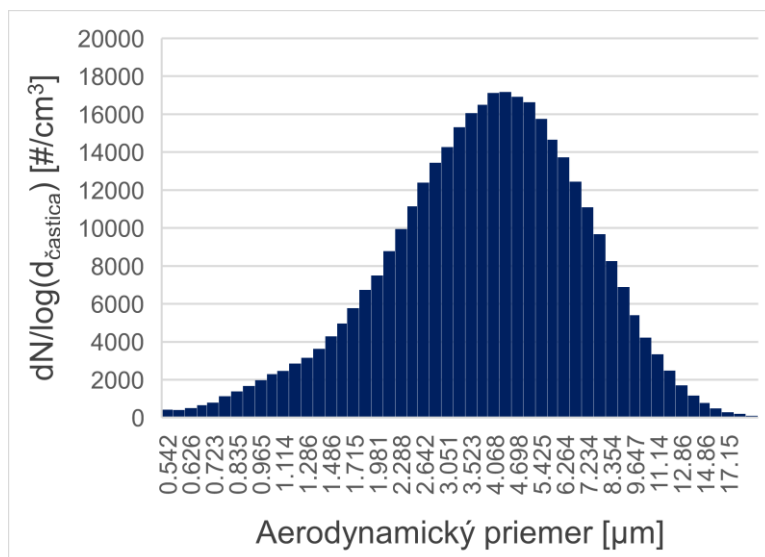
Hodnoty takto prepočítaných MMAD boli: $MMAD_1 = 1,68 \pm 0,98 \mu m$

$MMAD_2 = 1,90 \pm 0,34 \mu m$

$MMAD_3 = 2,08 \pm 0,07 \mu m$

4.1.9 Placebo® Respimat®

Výsledky pre Placebo® Respimat® sú vyvodené z 5 nameraných vzoriek.



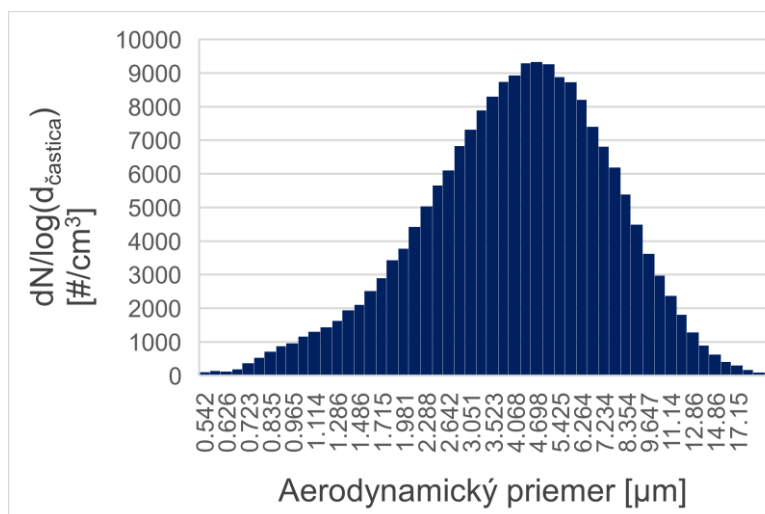
$$\text{FPF} = 58,74 \pm 3,65 \%$$

$$\text{CMAD} = 3,94 \pm 0,25 \mu\text{m}$$

Obrázok 27: Charakteristická veľkostná distribúcia pre Placebo® Respimat®.

4.1.10 Spiolto® Respimat®

Výsledky pre Spiolto® Respimat® sú vyvodené iba z 3 nameraných vzoriek.



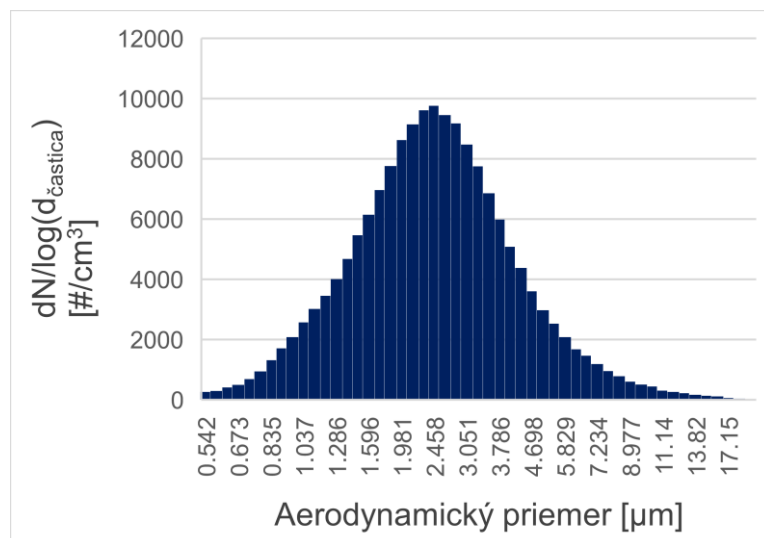
$$\text{FPF} = 56,67 \pm 4,23 \%$$

$$\text{CMAD} = 4,30 \pm 0,27 \mu\text{m}$$

Obrázok 28: Veľkostná distribúcia častíc aerosólu zo zariadenia Spiolto® Respimat® SMI.

4.1.11 Ultibro® Breezhaler®

Výsledky pre Ultibro® Breezhaler® sú vyvedené iba z 3 nameraných vzoriek.

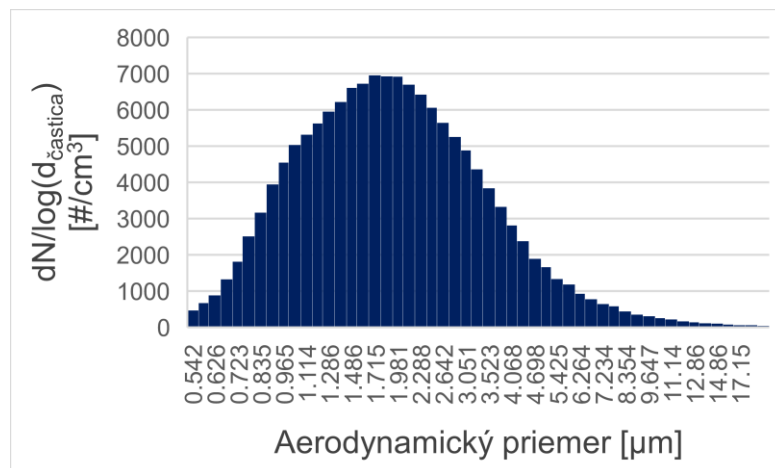


FPF = $83,16 \pm 2,51 \%$
CMAD = $2,80 \pm 0,18 \mu\text{m}$

Obrázok 29: Charakteristické veľkostné rozloženie častíc práškoveho inhalátora Ultibro® Breezhaler®.

4.1.12 ANORO® Ellipta®

Výsledky pre ANORO® Ellipta® sú vyvedené z 5 nameraných vzoriek.

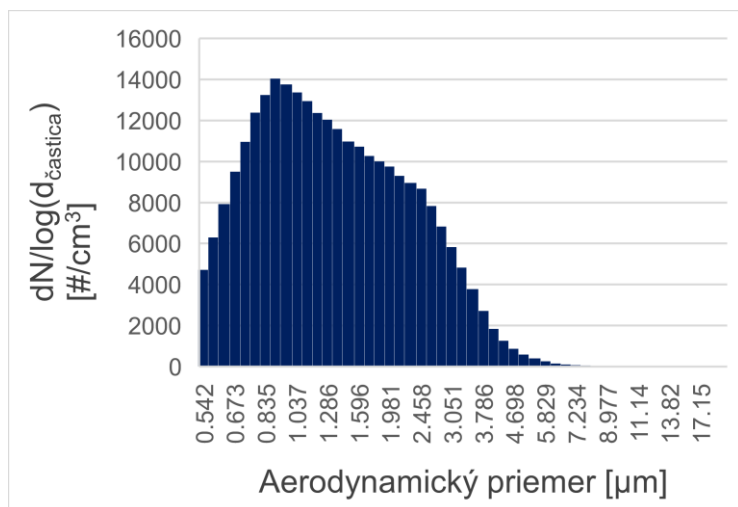


FPF = $80,09 \pm 0,95 \%$
CMAD = $1,85 \pm 0,10 \mu\text{m}$

Obrázok 30: Veľkostné rozloženie častíc aerosólu z inhalátora ANORO® Ellipta®

4.1.13 Brimica® Genuair®

Výsledky pre Brimica® Genuair® sú vyvodené z 8 nameraných vzoriek.



$$\text{FPF} = 66,21 \pm 5,66 \%$$

$$\text{CMAD} = 1,31 \pm 0,131 \mu\text{m}$$

Obrázok 31: Charakteristické veľkostné rozloženie častíc aerosólu z práškoveho inhalátora Brimica® Genuair®.

4.2 Diskusia

Pri popisovaných meraniach konvenčného kompresorového nebulizátoru bola zistená účinná frakcia aerosólu približne 59 % a CMAD približne 4,18 μm . Väčšina častíc z tohto spektra, ktoré nespádajú do intervalu dýchateľnej frakcie, majú väčšie rozmery ako je horný limit tohto rozmedzia. Ako bolo spomenuté už v metodologickej časti, aj voľným okom bolo viditeľné, že častice pri tomto nebulizátore sú väčšie, ako pri nebulizátore InnoSpire®, a to aj v prípade, že z nebulizátoru InnoSpire bol odstránený náustok. Tak isto sa dá tento výsledok predpokladať zo skutočnosti, že v nebulizačnej nádobke zariadenia InnoSpire je viac zábran pre unikanie väčších častíc. Tak isto treba podotknúť, že v aparátуре sa pri tomto meraní nachádzalo najviac zakrivení. To znamená, že časť z častíc väčších ako 5 μm bola zachytená na stenách hadice a do APS sa nedostala. Z toho vyplýva, že FPF pri tomto zariadení bola pravdepodobne ešte o niečo menšia, ako je uvedené.

Medzi technickými parametrami zariadenia InnoSpire® Elegance je uvádzané, že zariadenie produkuje aerosól s FPF (počítanú pre častice < 5 μm) 77 %. [44] Keďže mnou uvádzaná hodnota FPF je približne 75 %, pričom bola počítaná pre častice v intervale 1 až 4,7 μm , dá sa konštatovať, že odmerané veľkostné rozloženie odpovedá predpokladanému. Avšak je možné, že informácia o FPF nie je veľmi presná. Z postupne nameraných údajov je zjavné, že počas meraní dochádzalo ku koagulácii častíc (pravdepodobne v náustku). Nebulizátor bol spustený približne 2,5 minúty. Merania prebiehali takmer bez prestávky. Z výsledkov je vidieť, že počet menších častíc sa postupne znižuje každým meraním a zvyšuje sa počet veľkých častíc. Hodnota FPF pri prvej vzorke bola cca 65 % a po 2,5 minúty vzrástla na asi 80 %, to znamená, že koagulácia mala v tomto prípade pozitívny vplyv na generovaný aerosól. Avšak tento jav môže mať iné dôsledky v prípade, keby bol aerosól produkovaný po dobu 6 až 8 minút, tak ako je to pre toto zariadenie odporúčané, a takisto by boli výsledky iné v prípade, keby bol vzduch v náustku periodicky vdychovaný a vydychovaný a nie nasávaný konštantným tokom 5 l/min, ako pri použití APS.

Pri overovaní veľkostného rozloženia častíc z aerosólového dávkovača Atrovent® došlo, ako bolo načrtnuté v predchádzajúcej podkapitole, k vysokej variabilite výsledkov. Atrovent® vďaka využitiu hnacieho plynu emituje aerosól veľkou rýchlosťou. To pravdepodobne zapríčiňuje, že každý pohyb so zariadením počas aktivácie, môže mať značný dopad na vzorkovanie. Tak isto pri jednotlivých súboroch meraní nebola vzdialenosť inhalátora a izokinetickej sondy rovnaká. *Mitchel a kol.* [45] uvádza, že pri meraniach veľkostného rozloženia častíc Atroventu® pomocou Aerosizeru® bol získaný MMAD asi 1,4 μm a účinná hmotnostná frakcia počítaná pre častice menšie 4,6 μm bola 97 %. V porovnaní s touto štúdiou sú mnou namerané hodnoty orientačne podobné a v prípade, že do počítanej frakcie, tak ako *Mitchel a kol.*, zarátame taktiež častice menšie ako 1 μm (teda FPF bude reprezentovať podiel častíc menších ako 4,7 μm), výsledné FPF budú väčšie ako 90 %. Vysoká variabilita FPF vyvedená touto štúdiou je však neobjasnená, preto by mala byť podnetom pre ďalšie merania pMDI. Rovnako ako overenie hypotézy o vplyve rýchlosti emitovania aerosólu na kvalitu vzorkovania a hľadanie vhodného riešenia.

U zariadení Respimat® problém s veľkou rýchlosťou emitovania môžeme ignorovať (u Respimatu® by mala byť asi 1 m/s, zatiaľ čo u MDI s HFA náplňou asi 3 m/s [46]). Pre obe skúmané zariadenia boli namerané veľkostné spektrá takmer totožné, to znamená, že vplyv zloženia náplne na jej rozprášenie nebol detekovaný. Ako je spomenuté v teoretickej časti, Respimat® je navrhnutý, aby čo najväčšia časť

veľkostného spektra spadala do rozmedzia 1 – 5,8 μm . Pre toto rozmedzie sa udáva dýchatelná frakcia FPF medzi 65 – 80 %. [47] V prípade, že sú namerané výsledky počítané pre túto frakciu (< 5,8 μm), je FPF pre Placebo® Respimat® približne 77 % a pre Spiolto® približne 73 %, to znamená, že spadajú do udávaného intervalu.

Pri overovaní veľkostných distribúcií inhalátorov pre práškovú formu lieku vstupovalo do merania viacero vplyvov a obmedzení, no napriek tomu zistené spektrá majú uveriteľný priebeh a môžeme ich brať ako približnú informáciu na utvorenie predstavy o veľkostnej distribúcii aerosólu pre jednotlivé formulácie a zariadenia. Jedným z obmedzení bol, najmä u Breezhaleru, nedostatok dávok na to, aby bolo po vykonaných pokusoch možné vylepšiť a zopakovať meranie. Dôležitým vplyvom bola provizórnosť zostavenia aparatury, množstvo netesností spomínané už v metodologickej časti a nedostačujúce možnosti ovládania simulátoru dýchania. Ten neumožňoval vyvinúť nádych a ukončiť cyklus a vždy po nádychu došlo takisto k výdychu do nádoby s rovnakým prietokom (1,5 l/s). Tento prúd pôsobil proti smeru nasávania aerosólu do APS a tak zhoršoval kvalitu vzorkovania. Na novom modeli simulátora dýchania by to už bolo možné, preto by bolo vhodné vykonať merania taktiež z jeho využitím. Vzorkovací čas bol nastavený maximálne na 4 sekundy, spustený v momente vysatia aerosólu z DPI. Keďže nebolo za jeden vzorkovací čas možné ďalšie dávkovanie aerosólu, zobrazená distribúcia v počiatočnom momente sa do uplynutia vzorkovacieho času posúvala smerom k menším časticiam, v dôsledku nasávania čistejšieho vzduchu. Na tento jav mal zrejme vplyv aj spomínaný výdych simulátora do nádoby. Skutočná distribúcia by preto bola pravdepodobne o niečo viac posunutá k väčším rozmerom.

5 Záver

Experimentálna časť tejto práce priniesla predstavu o veľkostných distribúciách vybraných inhalačných systémov a popisy možných meracích postupov pri použití APS. Boli odmerané veľkostné distribúcie dvoch kompresorových nebulizátorov, aerosólového dávkovača Atrovent, zariadenia Respimat SMI a troch inhalátorov pre práškovú formu lieku (Ultibro Breezhaler, ANORO Ellipta a Brimica Genuair).

U nebulizátoru InnoSpire bola zistená koagulácia častíc v pomerne značnej miere, ovplyvňujúca veľkostné rozloženie a tým pádom aj veľkosť respiračnej frakcie FPF. Pri ďalšom rozbere by bolo vhodné overiť, či koagulácia častíc aerosólu zo zariadenia InnoSpire® je dôsledkom náustku nasadeného na nebulizačnej nádobke. Taktiež by bolo vhodné preveriť, či ku koagulácii dochádza aj v prípade simulácie dýchacích cyklov, pri nasávaní aerosólu s požadovanou intenzitou nádychu.

Namerané veľkostné distribúcie aerosólového dávkovača Atrovent® a ich FPF sú mierne variabilné. Kvôli hnaciemu plynu je aerosól z Atroventu® emitovaný vysokou rýchlosťou, čo je možná príčina tejto skutočnosti. Zanen a kol. [48] uvádza, že anticholinergikum ipratropium bromid, ktorý je účinnou zložkou náplne Atroventu®, spôsobuje najväčšiu bronchodilatáciu pri rozmeroch častíc okolo 3 μm . Účinnosť samotných terapeutických látok presahuje záber tejto práce, no bolo by vhodné vykonať meranie pri použití spacersa, ktorý by spomalil emitovaný aerosól. To by mohlo spôsobiť, že do APS by sa dostalo viac väčších častíc a MMAD by sa priblížilo k vytýčenej hodnote 3 μm . Tak isto by meranie s použitím spacersa mohlo znížiť variabilitu výsledkov. Avšak pri sústavnom dávkovaní by v spaceri pravdepodobne dochádzalo ku koagulácii. Preto by bolo vhodné meranie vykonať pomocou kaskádového impaktoru, kde vzorkovací čas neovplyvňuje dávkovanie a nie je nutný kontinuálny prísun aerosólu.

Výsledky z meraní veľkostnej distribúcie častíc u práškových inhalátorov sú takisto informatívne, prinášajú približný údaj o tvare veľkostnej distribúcie, no ako je v diskusii spomenuté, merania boli obmedzené možnosťou dávkovania v zmysle, že za jeden vzorkovací čas bolo možné zo zariadenia distribuovať iba jednu dávku aerosólu. Kým vzorkovací čas uplynul, posunula sa veľkostná distribúcia k menším rozmerom častíc v dôsledku nasávania čistejšieho vzduchu. Podobne ako v prípade Atroventu® so spacerom by táto komplikácia mohla byť vyriešená premeraním na kaskádových impaktoroch, kde by kvôli nastavenému vzorkovaciemu času nebol nutný kontinuálny prísun aerosólu, ale namerané distribúcie by neboli také presné.

Zoznam použitých zdrojov

- [1] HINDS, William. *Aerosol technology: properties, behavior, and measurement of airborne particles*. 2nd ed. New York: Wiley, 1999. ISBN 04-711-9410-7.
- [2] GANONG, William. *Přehled lékařské fyziologie*. Vyd. v ČR 1. Jinočany: H, 1995. ISBN 80-857-8736-9.
- [3] KAMIL JAVORKA [ET AL.], . *Lékařská fyziologie: učebnice pre lékařské fakulty*. 3. prepracované a doplnené vyd. Martin: Osveta, 2009. ISBN 978-808-0632-915.
- [4] FERNÁNDEZ TENA, Ana a Pere CASAN CLARÀ. Deposition of Inhaled Particles in the Lungs. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2012, **48**(7), 240-246. DOI: 10.1016/j.arbr.2012.02.006. ISSN 15792129. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1579212912000845>
- [5] HEYDER, J. Deposition of Inhaled Particles in the Human Respiratory Tract and Consequences for Regional Targeting in Respiratory Drug Delivery. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2004, **1**(4), 315-320. DOI: 10.1513/pats.200409-046TA. ISSN 1546-3222. Dostupné také z: <http://pats.atsjournals.org/cgi/doi/10.1513/pats.200409-046TA>
- [6] PATTON, John a Peter BYRON. Inhaling medicines: delivering drugs to the body through the lungs. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2007, **6**(1), 67-74. DOI: 10.1038/nrd2153. ISSN 1474-1776. Dostupné také z: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrd2153>
- [7] LOIRA-PASTORIZA, Cristina, Julie TODOROFF a Rita VANBEVER. Delivery strategies for sustained drug release in the lungs. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2014, **75**, 81-91. DOI: 10.1016/j.addr.2014.05.017. ISSN 0169409x. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X1400129X>
- [8] LÍZAL, František. *Experimentální výzkum transportu a depozice aerosolů v dýchacím traktu člověka*. Brno, 2012. Dizertačná práce. Vysoké učení technické v Brně. Vedoucí práce Prof. Ing. Miroslav Jícha, CSc.
- [9] LABIRIS, N. a M. DOLOVICH. Pulmonary drug delivery. Part I: Physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2003, **56**(6), 588-599. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.01892.x. ISSN 03065251. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2125.2003.01892.x>
- [10] RUGE, Christian, Julian KIRCH a Claus-Michael LEHR. Pulmonary drug delivery: from generating aerosols to overcoming biological barriers—therapeutic possibilities and technological challenges. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2013, **1**(5), 402-413. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70072-9. ISSN 22132600. Dostupné také z:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260013700729>

- [11] PATTON, J. The Lungs as a Portal of Entry for Systemic Drug Delivery. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2004, **1**(4), 338-344. DOI: 10.1513/pats.200409-049TA. ISSN 1546-3222. Dostupné také z: <http://pats.atsjournals.org/cgi/doi/10.1513/pats.200409-049TA>
- [12] TRONDE, Ann. *Pulmonary drug absorption: in vitro and in vivo investigations of drug absorption across the lung barrier and its relation to drug physicochemical properties*. 1. Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis, 2002. ISBN 91-554-5373-2.
- [13] SHOYELE, Sunday a Simon CAWTHORNE. Particle engineering techniques for inhaled biopharmaceuticals. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2006, **58**(9-10), 1009-1029. DOI: 10.1016/j.addr.2006.07.010. ISSN 0169409x. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X06001451>
- [14] PILCER, Gabrielle a Karim AMIGHI. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010, **392**(1-2), 1-19. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.03.017. ISSN 03785173. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517310001912>
- [15] RAVICHANDIRAN, V., K. MASILAMANI, S. SATHESHKUMAR a D. JOSEPRAKASH. DRUG DELIVERY TO THE LUNGS. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2011, **10**(2), 85-89. ISSN 0976 – 044X.
- [16] STEIN, Stephen. The History of Therapeutic Aerosols: A Chronological Review. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. 2016, **30**(1), 20-41. DOI: 10.1089/jamp.2016.1297. ISSN 1941-2711. Dostupné také z: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/jamp.2016.1297>
- [17] J ANDERSON MD, Paula. History of Aerosol Therapy: Liquid Nebulization to MDIs to DPIs. *Respiratory Care*. 2005, **50**(9), 1139-1150.
- [18] GARCIA-CONTRERAS, Lucila, Mariam IBRAHIM a Rahul VERMA. Inhalation drug delivery devices: technology update. *Medical Devices: Evidence and Research*. 2015, **2015**(8), 131-. DOI: 10.2147/MDER.S48888. ISSN 1179-1470. Dostupné také z: <http://www.dovepress.com/inhalation-drug-delivery-devices-technology-update-peer-reviewed-article-MDER>
- [19] NERBRINK, Ola. Nebulizers: Past to present platforms and future possibilities. *Inhalation*. 2016-10, **10**(5), 9-14.
- [20] LEUNG, Kitty, Emily LOUCA a Allan COATES. Comparison of Breath-Enhanced to Breath-Actuated Nebulizers for Rate, Consistency, and Efficiency. *Chest*. 2004, **126**(5), 1619-1629.
- [21] GARDENHIRE, Douglas, Arzu ARI, Dean HESS a Timothy MYERS. A Guide

to Aerosol Delivery Devices for Respiratory Therapists, 3rd Edition. *American Association for Respiratory Care*. 2013.

- [22] DOLOVICH, Myrna a Rajiv DHAND. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *The Lancet*. 2011, **377**(9770), 1032-1045. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60926-9. ISSN 01406736. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673610609269>
- [23] HESS, Dean. Nebulizers: Principles and Performance. *Respiratory Care*. 2000, **46**(6), 609–622.
- [24] ARI, Arzu. Jet, Ultrasonic, and Mesh Nebulizers: An Evaluation of Nebulizers for Better Clinical Outcomes. *Eurasian Journal of Pulmonology*. 2014, **16**(1), 1-7. DOI: 10.5152/ejp.2014.00087. ISSN 21483620. Dostupné také z: <http://www.eurasianjpulmonol.com/jvi.aspx?pdire=solunum>
- [25] HICKEY, Anthony. *Pharmaceutical inhalation aerosol technology*. 2nd ed., rev. and expanded. New York: M. Dekker, 2004. ISBN 08-247-4253-2.
- [26] STEIN, Stephen, Poonam SHETH a Paul MYRDAL. A model for predicting size distributions delivered from pMDIs with suspended drug. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012, **422**(1-2), 101-115. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.10.035. ISSN 03785173. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517311009744>
- [27] STEIN, Stephen, Poonam SHETH, P. HODSON a Paul MYRDAL. Advances in Metered Dose Inhaler Technology: Hardware Development. *AAPS PharmSciTech*. 2014, **15**(2), 326-338. DOI: 10.1208/s12249-013-0062-y. ISSN 1530-9932. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1208/s12249-013-0062-y>
- [28] NEWMAN, Stephen. Principles of Metered-Dose Inhaler Design. *Respiratory Care*. 2005, **50**(9), 1177-1190.
- [29] WATTS, Alan, Jason MCCONVILLE a Robert WILLIAMS. Current Therapies and Technological Advances in Aqueous Aerosol Drug Delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2008, **34**(9), 913-922. DOI: 10.1080/03639040802144211. ISSN 0363-9045. Dostupné také z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03639040802144211>
- [30] DALBY, Richard, Joachim EICHER a Bernd ZIERENBERG. Development of RespiMat® Soft Mist™ Inhaler and its clinical utility in respiratory disorders. *Medical Devices: Evidence and Research*. 2011, **2011**(4), 145–155.
- [31] HOPPENTOCHT, M., P. HAGEDOORN, H.W. FRIJLINK a A.H. DE BOER. Technological and practical challenges of dry powder inhalers and formulations. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2014, **75**, 18-31. DOI: 10.1016/j.addr.2014.04.004. ISSN 0169409x. Dostupné také z:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X14000696>

- [32] DAL NEGRO, Roberto. Dry powder inhalers and the right things to remember: a concept review. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2015, **10**(1), 1-4. DOI: 10.1186/s40248-015-0012-5. ISSN 2049-6958. Dostupné také z: <http://www.mrmjournal.com/content/10/1/13>
- [33] DE BOER, A., P. HAGEDOORN, M. HOPPENTOCHT, F. BUTTINI, F. GRASMEIJER a H. FRIJLINK. Dry powder inhalation: past, present and future. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2016, **14**(4), 499-512. DOI: 10.1080/17425247.2016.1224846. ISSN 1742-5247. Dostupné také z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17425247.2016.1224846>
- [34] BERKENFELD, Kai, Alf LAMPRECHT a Jason MCCONVILLE. Devices for Dry Powder Drug Delivery to the Lung. *American Association of Pharmaceutical Scientists*. 2015, **16**(3), 479-489. DOI: 10.1208/s12249-015-0317-x. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1208/s12249-015-0317-x>
- [35] SWAIN, Kapileshwar, Kapileshwar SWAIN, H.G. SHIVAKUMAR, VNSK VARMA a Mahesh G. PAST AND PRESENT TRENDS OF DRY POWDER INHALER DEVICES: A REVIEW. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2014, **4**(1), 97-107.
- [36] LAVERINI, Federico, Giovanni FONTANA a Omar USMANI. New Inhaler Devices - The Good, the Bad and the Ugly. *Respiration*. 2014, **88**(1), 3-15. DOI: 10.1159/000363390. ISSN 0025-7931. Dostupné také z: <https://www.karger.com/?doi=10.1159/000363390>
- [37] CHRYSTYN, H. The DiskusTM: a review of its position among dry powder inhaler devices. *International Journal of Clinical Practice*. 2007, **61**(6), 1022-1036. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01382.x. ISSN 13685031. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1742-1241.2007.01382.x>
- [38] *Annual Report 2015: Chiesi*. Milan, 2016. Dostupné také z: http://www.chiesi.es/img/annual_report/documenti/umocxnW3FMAAnnual%20Report%202015.pdf
- [39] NEXTHALER European Union Trademark Information. *Trademarkia* [online]. b.r. [cit. 2017-05-07]. Dostupné z: <http://www.trademarkia.com/ctm/nexthaler-003845443.htm>
- [40] EMERYK, Andrzej a Michał PIROŻYŃSKI. Nowe inhalatory suchego proszku. *Polish Pneumology and Allergology*. 2015, **83**(1), 83-87. DOI: 10.5603/PiAP.2015.0012. Dostupné také z: <http://czasopisma.viamedica.pl/pap/article/view/40738>
- [41] GRANT, Andrew, Richard WALKER, Melanie HAMILTON a Karl GARRILL. The ELLIPTA[®] Dry Powder Inhaler: Design, Functionality, In Vitro Dosing Performance and Critical Task Compliance by Patients and Caregivers. *Journal*

- of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. 2015, **28**(6), 474-485. DOI: 10.1089/jamp.2015.1223. ISSN 1941-2711. Dostupné také z: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/jamp.2015.1223>
- [42] ZHOU, Qi, Patricia TANG, Sharon LEUNG, John CHAN a Hak-Kim CHAN. Emerging inhalation aerosol devices and strategies: Where are we headed?. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2014, **75**, 3-17. DOI: 10.1016/j.addr.2014.03.006. ISSN 0169409x. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X14000672>
- [43] DANIHER, Derek a Jesse ZHU. Dry powder platform for pulmonary drug delivery. *Particuology*. 2008, **6**(4), 225-238. DOI: 10.1016/j.partic.2008.04.004. ISSN 16742001. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1674200108000837>
- [44] *Reliable aerosol delivery you can trust*. 2014. Dostupné také z: http://c398534.r34.cf1.rackcdn.com/DOCUMENTS/1113990_4106359_InnoSpir eRangeSideStream_Brochure_IntEng.pdf
- [45] MITCHELL, J., M. NAGEL a Y. CHENG. USE OF THE AEROSIZER' AERODYNAMIC PARTICLE SIZE ANALYZER TO CHARACTERIZE AEROSOLS FROM PRESSURIZED METERED-DOSE INHALERS (pMDIs) FOR MEDICATION DELIVERY. *J. Aerosol Sci.* 1999, **30**(4), 467-477.
- [46] KAŠÁK, Viktor a Eva FEKETEOVÁ. Respimat SMI – nový inhalační systém v léčbě CHOPN. *Farmakoterapie*. 2010, **6**(4), 369-376.
- [47] PATRAVALE, Vandana, John DISOUZA a Maharukh RUSTOMJEE. *Pharmaceutical product development: insights into pharmaceutical processes, management, and regulatory affairs*. 1. CRC Press, 2016. ISBN 978-149-8730-778.
- [48] ZANEN, Pieter, Liam GO a Jan-Willem LAMMERS. Optimal particle size for β_2 agonist and anticholinergic aerosols in patients with severe airflow obstruction. *Thorax*. 1996, **51**, 977-980.
- [49] Object lesson: Medical technology of the early 1800s. In: *Yale Alumni Magazine* [online]. New Heaven: Yale University, 2012 [cit. 2017-04-28]. Dostupné z: <https://yalealumnimagazine.com/articles/3583-object-lesson-p-span-span>
- [50] LINKEŠOVÁ, Mária a Ivona PAVELEKOVÁ. *VYBRANÉ KAPITOLY Z CHEMICKEJ A POTRAVINÁRSKEJ TECHNOLOGIE*. 1. Trnava, 2007. ISBN 978-80-8082-170-8.

Zoznam použitých skratiek

APS	Aerodynamic Particle Sizer
BAM	Mechanizmus aktivovania dychom (Breath Actuated Mechanism)
BAN	Dychom aktivovaný nebulizátor (Breath Activated Nebulizer)
BEN	Dychom posilnený nebulizátor (Breath Enhanced Nebulizer)
DPI	Inhalátor pre práškovú formu lieku (Dry Powder Inhaler)
CHOCHP	Chronická obštrukčná choroba pľúc
pMDI	Aerosólový dávkovač (pressurized Metered Dose Inhaler)
SD	Spray Drying
SF	Supercritical Fluid
SFD	Spray Freeze Drying

Zoznam použitých veličín

CMAD	Početný medián aerodynamického priemeru
d_{aer}	Aerodynamický priemer
D	Priemer trubice
FPF	Účinná frakcia (Fine Particle Fraction)
MMAD	Hmotnostný medián aerodynamického priemeru
Stk	Stokesovo číslo
U	Rýchlosť vzduchu
ρ	hustota
μ	viskozita vzduchu
σ_g	Štandardná geometrická odchýlka

Zoznam obrázkov

Obrázok 1: Mechanizmy depozície častíc v rôznych generáciách vetvenia dýchacích ciest. Obrázok bol prebraný zo zdroja [6].....	14
Obrázok 2 ukazuje podiel usadených častíc rôznych rozmerov v rôznych častiach pľúc. Plná čiara znázorňuje podiel usadených častíc v hlavovej časti dýchacích ciest (orofarynx, nasofarynx, larynx), krivka označená ako TB znázorňuje depozíciu v tracheo-bronchiálnom strome, krivka označená ako Alv predstavuje podiel depozície častíc v alveolárnej oblasti a krivka označená ako Total znázorňuje celkovú depozíciu. [1].....	14
Obrázok 3: Porovnanie pľúcneho epitelu v rôznych častiach pľúc. [6]	16

Obrázok 4: Exemplár Mudgeovho inhalátora. Obrázok prebratý zo zdroja [49].....	21
Obrázok 5: Sales-Gironov prenosný, manuálne ovládaný nebulizátor, prevzaté zo zdroja [19]	22
Obrázok 6 znázorňuje základný princíp fungovania dýzových nebulizátorov (vľavo) a ich typické prevedenia, t.j. s vnútorným alebo vonkajším miešaním kvapaliny s prúdom vzduchu. (vpravo) [19].....	26
Obrázok 7: Princíp fungovania BEN počas nádychu a výdychu [17].....	27
Obrázok 8: Obrázok znázorňuje princíp BAN ovládaných manuálne a je prebratý zo zdroja [21]	27
Obrázok 9 znázorňuje princípu mechanicky ovládaných BAN a je prebraný zo zdroja [21]	28
Obrázok 10 znázorňuje bežné zostavenie pMDI. Obrázok je prebratý zo zdroja [22] ...	29
Obrázok 11 znázorňuje zmenu rozmerov častíc po emitovaní suspenzie. Na obrázku A a B sú znázornené kvapky, ktoré neobsahujú žiadne čiastočky lieku. Na obrázkoch C až E je vidieť, že rozmery reziduálnej kvapky sú závislé od množstva suspendovaných častíc. Obrázok je prebratý zo zdroja [26]	30
Obrázok 12: Obrázok 12: Znázornenie Autohaleru a princípu jeho funkcie zo zdroja [27]	31
Obrázok 13 znázorňuje schému inhalačného zariadenia Respimat® SMI. Je prebraný zo zdroja [46]	32
Obrázok 14 znázorňuje emitovanú hmlovinu v priebehu rozprašovania s časovým intervalom fotografií 0,2 sekundy. Obrázok pochádza zo zdroja [30]	32
Obrázok 15 vyobrazuje Breezhaler od firmy Novartis. Kapsula s inhalačným práškom sa vloží do komory pre kapsulu a stlačením tlačidiel na bokoch zariadenia sa prepichne. Náustok sa vráti do zatvorenej polohy a nádechom pacient vytiahne prášok z kapsule. Mriežka na spodku náustku slúži na zabezpečenie deaglomerácie častíc. Podobným spôsobom fungujú všetky DPI prvej generácie. Obrázok je prebratý z článku „Devices for Dry Powder Drug Delivery to the Lung“ (zdroj [34])	34
Obrázok 16: ukazuje princíp aktivácie NEXThaleru popísanú v texte. obrázok je prebratý zo zdroja [40]	36
Obrázok 17: Na tomto obrázku je pohľad do vnútra inhalačného zariadenia Ellipta pre lepšiu predstavu popísaného mechanizmu aktivácie zariadenia a funkcie torzných pružín. Obrázok je prebraný zo zdroja [41]	36
Obrázok 18 zobrazuje častice jednotlivých druhov formulácií inhalačných zariadení pre práškovú formu lieku, opísaných vyššie. Znázorňuje zhľady častíc počas inhalácie a ich deaglomerácie. Obrázok pochádza zo zdroja [40]	38
Obrázok 19 je fotografia zostavenej vyššie popísanej aparatury pre meranie veľkostnej distribúcie častíc generovaných konvenčným kompresorovým nebulizátorom.	41
Obrázok 20: Fotografia aparatury na meranie veľkostného rozloženia častíc z nebulizátoru InnoSpire®	41
Obrázok 21: Fotografia meracej aparatury na meranie veľkostnej distribúcie častíc aerosólového dávkovača Atrovent	42

Obrázok 22: Fotografia meracej aparatury na meranie veľkostnej distribúcie častíc aerosólu produkovaného zariadením Respimat® SMI	42
Obrázok 23: : Fotografia aparatury pre meranie veľkostnej distribúcie častíc z inhalátorov pre práškovú formu lieku. Z fotografie je zjavné vysoké množstvo netesností.	43
Obrázok 24: Veľkostná distribúcia častíc aerosólu z konvenčného kompresorového nebulizátoru.	44
Obrázok 25: Veľkostná distribúcia častíc aerosólu z nebulizátoru InnoSpire®.....	44
Obrázok 26: Typický tvar veľkostnej distribúcie častíc z Atroventu®.....	45
Obrázok 27: Charakteristická veľkostná distribúcia pre Placebo® Respimat®.....	46
Obrázok 28: Veľkostná distribúcia častíc aerosólu zo zariadenia Spiolto® Respimat® SMI.	46
Obrázok 29: Charakteristické veľkostné rozloženie častíc práškového inhalátora Ultibro® Breezhaler®.....	47
Obrázok 30: Veľkostné rozloženie častíc aerosólu z inhalátora ANORO® Ellipta®	47
Obrázok 31: Charakteristické veľkostné rozloženie častíc aerosólu z práškového inhalátora Brimica® Genuair®.....	48

Zoznam tabuliek

Tabuľka 1: Zoznam aerosólových dávkovačov uvedených na trh v minulom storočí. V tabuľke je popísaný rok uvedenia inhalátora, jeho účinná zložka a spoločnosť, ktorá ho na trh uviedla. Údaje v tabuľke sú prevzaté zo zdroja [16]	24
Tabuľka 2 ukazuje odpor prietok pri nádychu u bežne dostupných inhalačných zariadení pre práškovú formu lieku. Údaje sú získané zo zdroja [32]	34
Tabuľka 3 predstavuje prehľad DPI zariadení aj s informáciou o účinných látkach, pre ktoré sú dostupné. Údaje v tabuľke sú prebraté zo zdroja [36]	35

Zoznam príloh

Príloha 1 – Namerané údaje veľkostných distribúcií

Príloha 1 – Namerané údaje veľkostných distribúcií

Hodnoty v tabuľkách predstavujú množstvá častíc jednotlivých rozmerov po odčítaní pozadia (teda veľkostného spektra častíc vo vzduchu pred meraním).

Konvenčný kompresorový nebulizér

d _{aer}	1. vzorka	2. vzorka	3. vzorka	4. vzorka	5. vzorka
<0,524	928770	903450	891028	838490	771622
0,542	1487	1510	1207	1277	1133
0,583	1560	1567	1396	1263	1302
0,626	1822	1825	1561	1432	1364
0,73	2334	2115	1950	1891	1735
0,723	2824	2847	2791	2616	2367
0,777	3735	3551	3544	3461	3218
0,835	4722	4559	4468	4383	4099
0,898	5656	5352	5374	5272	5147
0,965	6538	6428	6186	6092	5925
1,037	7205	7266	7189	6808	6773
1,114	8302	7899	7728	7819	7601
1,197	9367	8926	8956	8890	8607
1,286	10580	10409	10138	10105	9964
1,382	12361	12024	11647	11642	11567
1,486	14344	13907	13552	13760	13407
1,596	16415	15986	15744	15765	16054
1,715	19346	18734	18329	18886	18897
1,843	22402	21559	21303	21696	22595
1,981	25904	24989	24765	25744	26907
2,129	30010	29204	28916	30199	32775
2,288	34715	33410	33239	34697	38886
2,458	38432	37712	37774	40245	45584
2,642	43045	42258	42904	45720	52276
2,839	47172	47712	47531	51059	59291
3,051	52368	52548	52425	56581	64857
3,278	56701	57733	57862	62412	69902

3,523	60679	62380	63316	67774	75170
3,786	64884	67604	68463	72218	79892
4,068	67715	70920	72393	76401	83405
4,371	69454	73361	75146	79598	85661
4,698	69671	73902	75428	80418	85889
5,048	68032	72224	74418	78345	82606
5,425	64965	68149	70445	74539	77713
5,829	61216	63735	65685	68749	71215
6,264	56402	57522	59303	61201	62649
6,732	50706	50849	52520	54099	54204
7,234	44787	44463	45228	46500	44570
7,774	38367	38014	38707	38743	35832
8,354	32433	31700	31739	31439	27735
8,977	26556	26030	25716	24708	20789
9,647	21721	20402	20321	18963	15506
10,37	16631	15846	15488	14193	11334
11,14	12857	12017	11424	10365	7963
11,97	9494	8754	8258	7333	5752
12,86	6978	6093	5953	5034	3842
13,82	4660	4277	4039	3378	2556
14,86	3210	2880	2555	2103	1485
15,96	2186	1849	1639	1290	883
17,15	1288	1127	998	774	499
18,43	823	707	555	436	284
19,81	539	439	345	251	134
FPF [%]	58,48093854	58,66980288	58,49925	59,52411	62,31864
CMAD [μm]	4,18226	4,20679	4,23143	4,19802	4,0805

Kompresorový nebulizér InnoSpire®

U niektorých vzoriek po odčítaní pozadia vyšli kvôli koagulácii pre malé rozmery častíc záporné hodnoty počtu častíc. Tieto hodnoty boli pre ďalšie spracovanie nahradené nulou.

d_{aer}	1. vzorka	2. vzorka	3. vzorka	4. vzorka	5. vzorka
<0,524	662106	455766	200257	167713	124610
0,542	714	109	0	0	0
0,583	757	85	0	0	0
0,626	824	42	0	0	0
0,73	1053	221	0	0	0
0,723	1592	610	100	106	1
0,777	2412	1112	529	493	457
0,835	3212	1880	1169	1055	1028
0,898	4004	2523	1701	1539	1654
0,965	4588	2977	2124	1995	2048
1,037	5518	3509	2498	2490	2464
1,114	5980	3939	3013	2895	2983
1,197	6742	4594	3607	3652	3699
1,286	7882	5755	4691	4596	4615
1,382	9491	6898	6134	6100	6413
1,486	11274	8466	7944	8211	8855
1,596	13547	11213	11448	11905	13407
1,715	16705	15201	17528	18732	22194
1,843	20929	21297	28416	30786	35521
1,981	27026	30806	43921	47352	53316
2,129	34556	43269	60638	63942	70766
2,288	43887	57763	74331	77481	83130
2,458	53983	71685	87119	89012	95372
2,642	63512	83248	100711	103693	109509
2,839	72571	92737	111042	115271	119365
3,051	80643	100019	120857	124331	127845
3,278	85104	105981	128447	130726	132900
3,523	90207	109209	127750	127197	127724
3,786	92357	113784	126544	126459	125283
4,068	94582	119200	125332	125117	122855

4,371	95431	118659	116304	115320	111067
4,698	95026	110421	103031	101391	94540
5,048	91395	98876	88215	86865	81491
5,425	83764	85079	75274	73909	70445
5,829	73787	71153	61271	60683	58936
6,264	63144	56606	46871	45861	44514
6,732	51312	43215	34620	33080	31168
7,234	40293	31564	23790	22909	21086
7,774	30278	22196	17255	16119	14628
8,354	22147	16520	12633	11927	10682
8,977	16443	12278	9343	8904	8219
9,647	11877	8838	6698	6588	6155
10,37	8770	6799	5104	5029	4593
11,14	6227	4758	3529	3444	3343
11,97	4294	3182	2351	2393	2210
12,86	2752	2142	1477	1436	1337
13,82	1720	1218	823	836	845
14,86	971	737	482	498	453
15,96	613	386	287	245	250
17,15	299	216	128	145	108
18,43	181	111	63	62	66
19,81	100	45	35	38	31
FPF [%]	65,97936621	72,24508809	78,09447	78,81527	80,11776
CMAD [μm]	3,96684	3,81511	3,56334	3,52314	3,43759

Atrovent® (meranie č. 1)

d _{aer}	1. vzorka	2. vzorka	3. vzorka	4. vzorka	5. vzorka	6. vzorka
<0,524	155214	166890	173391	158512	159426	164601
0,542	2470	3509	6597	3616	2556	3230
0,583	3243	4875	8957	5022	3371	4281
0,626	4390	6907	12233	6750	4543	5598
0,73	5979	9359	15557	9306	6422	7830
0,723	8470	12755	19093	12159	8569	10783
0,777	11439	16869	22579	16112	11907	14245
0,835	15530	21084	25002	20125	15593	18558
0,898	19579	23712	25645	22864	20075	21790
0,965	22520	25001	24736	23810	22584	23426
1,037	24461	25258	23615	23664	23811	24074
1,114	24962	24410	22007	23021	24126	23712
1,197	24329	22075	19537	20859	23053	22046
1,286	22372	19722	16618	18209	21047	19797
1,382	19536	16821	14273	16137	18167	17013
1,486	16631	13805	11739	13308	15687	14099
1,596	14209	11476	9470	10886	12734	11428
1,715	11295	9095	7447	8571	10279	9078
1,843	8760	7052	5826	6560	8074	7074
1,981	6822	5377	4354	4997	6166	5366
2,129	5188	3958	3015	3712	4544	3957
2,288	3953	2962	2324	2797	3424	3037
2,458	3098	2276	1782	2117	2631	2255
2,642	2598	1795	1431	1823	2109	1897
2,839	2162	1755	1252	1532	1880	1550
3,051	1923	1482	1019	1403	1641	1281
3,278	1606	1139	836	1101	1229	1066
3,523	1159	826	607	827	955	761
3,786	770	533	444	551	714	620
4,068	552	392	289	416	462	438
4,371	406	259	231	307	415	308
4,698	324	245	209	249	298	235

5,048	282	215	177	221	266	226
5,425	276	213	184	197	263	213
5,829	234	223	167	185	238	224
6,264	246	207	144	202	236	225
6,732	207	183	158	177	225	208
7,234	174	187	131	156	157	183
7,774	158	127	141	140	163	155
8,354	99	117	113	119	117	107
8,977	81	85	86	71	89	83
9,647	40	68	57	54	48	58
10,37	32	31	37	36	43	28
11,14	11	20	18	19	13	18
11,97	13	11	7	9	7	5
12,86	2	5	1	3	3	5
13,82	2	4	2	1	0	2
14,86	2	0	0	0	0	0
15,96	0	0	1	0	0	0
17,15	0	0	0	0	0	0
18,43	0	0	0	0	0	0
19,81	0	0	0	0	0	0
FPF [%]	67,368	57,864	47,824	57,330	65,299	60,548
CMAD [μm]	1,15548	1,06634	0,97869	1,06221	1,13463	1,0903
MMAD [μm]	1,59188	1,69049481	1,54131652	1,6930052	1,81598456	1,7293585

Atrovent® (meranie č.2)

d _{aer}	1. vzorka	2. vzorka	3. vzorka
<0,524	214007	188583	193070
0,542	4485	3464	3581
0,583	5634	4392	4490
0,626	7360	5758	5640
0,73	9754	7439	7174
0,723	12894	9398	9168
0,777	16902	12400	12409
0,835	21141	16151	16378
0,898	25991	20667	20715
0,965	28990	24667	25255
1,037	30597	27513	28702
1,114	30812	29198	30758
1,197	29480	29338	31589
1,286	27140	28119	30286
1,382	23848	25623	27849
1,486	20503	22551	24460
1,596	17027	19572	21211
1,715	14064	16374	17519
1,843	11059	13172	14338
1,981	8817	10714	11452
2,129	6820	8255	8815
2,288	5411	6442	7135
2,458	4201	5239	5798
2,642	3599	4493	4880
2,839	3179	3926	4174
3,051	2699	3429	3647
3,278	2202	2826	3014
3,523	1628	2239	2350
3,786	1156	1657	1756
4,068	893	1159	1192
4,371	628	864	888
4,698	547	637	633

5,048	465	552	565
5,425	380	470	473
5,829	362	355	408
6,264	354	337	357
6,732	282	260	297
7,234	273	232	241
7,774	198	182	205
8,354	155	150	130
8,977	128	90	100
9,647	63	72	87
10,37	51	40	42
11,14	24	24	15
11,97	11	6	10
12,86	3	7	6
13,82	2	2	3
14,86	0	0	0
15,96	0	0	1
17,15	0	0	0
18,43	0	0	0
19,81	0	0	0
FPF [%]	64,4432933	71,085557	72,385673
CMAD [μm]	1,14481	1,22458	1,23779
MMAD [μm]	1,49994	2,0888631	2,09762087

Atrovent® (meranie č. 3)

d _{aer}	1. vzorka	2. vzorka	3. vzorka	4. vzorka	5. vzorka
<0,524	184796	180778	186639	187350	193647
0,542	2360	2116	2287	2494	2672
0,583	2800	2637	2767	3235	3381
0,626	3619	3400	3597	4144	4240
0,73	4874	4441	4623	5309	5444
0,723	6407	6177	6346	6979	7332
0,777	9067	8705	8873	9048	9995
0,835	12336	12305	12297	12156	13182
0,898	17038	17057	16434	15775	17109
0,965	22181	22429	21294	20311	21697
1,037	27287	28198	26578	25003	26144
1,114	31107	32851	30626	29515	30328
1,197	34299	35579	33820	32967	33416
1,286	35151	36339	34891	34484	34241
1,382	33277	34299	33509	33681	32592
1,486	29385	30449	30062	30385	29178
1,596	25517	25567	25843	25879	24436
1,715	20837	20685	20857	21062	19811
1,843	16794	16071	16757	17052	15480
1,981	13269	12448	13099	13192	12017
2,129	9994	9117	10036	9875	8887
2,288	7523	6694	7472	7434	6697
2,458	5829	5002	5739	5669	4983
2,642	4659	4065	4540	4535	4095
2,839	4068	3253	3776	3678	3504
3,051	3381	2781	3174	3073	2782
3,278	2856	2368	2526	2435	2214
3,523	2109	1658	1999	1845	1675
3,786	1645	1187	1434	1323	1190
4,068	1106	869	998	1003	821
4,371	769	624	721	724	626
4,698	533	481	559	522	526

5,048	437	369	447	466	468
5,425	420	329	427	428	449
5,829	362	330	390	402	411
6,264	300	308	345	314	371
6,732	297	283	300	331	338
7,234	264	236	273	273	272
7,774	201	202	212	213	227
8,354	177	176	167	176	179
8,977	104	110	126	117	140
9,647	74	73	85	77	89
10,37	48	50	30	52	52
11,14	42	37	34	25	31
11,97	12	18	14	21	26
12,86	10	7	12	8	15
13,82	4	5	6	3	3
14,86	3	4	2	5	0
15,96	0	0	1	1	1
17,15	0	1	0	1	1
18,43	0	0	0	0	1
19,81	0	0	0	0	0
FPF [%]	78,86772095	79,15212	79,15267	78,75574	77,03671
CMAD [μm]	1,29979	1,28836	1,30452	1,30863	1,28214
MMAD [μm]	2,07617	1,98492472	2,07170753	2,0946739	2,16947584

Placebo[®] Respimat[®]

d _{aer}	1. vzorka	2. vzorka	3. vzorka	4. vzorka	5. vzorka
<0,524	357052	366914	278347	286985	373469
0,542	147	436	6428	350	285
0,583	79	419	7346	351	338
0,626	202	512	7269	402	325
0,73	383	666	6358	481	495
0,723	635	800	5204	623	784
0,777	929	1137	4043	911	1187
0,835	1196	1389	3130	1076	1463
0,898	1429	1676	2466	1352	1789
0,965	1764	1987	2185	1559	2082
1,037	2051	2296	2025	1729	2368
1,114	2263	2471	2047	1913	2666
1,197	2617	2858	2122	2280	3079
1,286	3044	3166	2412	2573	3461
1,382	3389	3630	2634	2981	4023
1,486	3814	4297	3027	3445	4559
1,596	4640	4974	3518	3962	5329
1,715	5228	5784	3938	4560	6220
1,843	6192	6750	4773	5416	7121
1,981	6961	7498	5584	6357	8344
2,129	8158	8783	6780	7465	9447
2,288	9237	9960	7510	8496	10750
2,458	10550	11152	8346	9706	12058
2,642	11582	12402	9373	11018	13201
2,839	12632	13448	10392	12202	14352
3,051	13889	14284	11173	13049	15211
3,278	14763	15327	11982	14226	16307
3,523	15593	16058	12532	14934	17017
3,786	16239	16498	13137	15844	17315
4,068	16811	17125	13320	16422	17663
4,371	17139	17187	13412	16919	17353
4,698	17036	16923	13519	16865	16966

5,048	16972	16638	12983	16898	16581
5,425	15906	15755	12247	16423	15258
5,829	15208	14663	11582	15348	14653
6,264	13997	13733	10625	14479	13042
6,732	12400	12457	9482	13190	12018
7,234	11074	11107	8557	11880	10664
7,774	9541	9680	7086	10401	8951
8,354	8030	8272	6077	8880	7636
8,977	6702	6894	4928	7481	6348
9,647	5284	5416	3924	6153	5163
10,37	4053	4235	3031	4887	3994
11,14	3138	3348	2315	3849	3080
11,97	2301	2488	1676	3019	2318
12,86	1514	1713	1247	2229	1674
13,82	1071	1173	784	1544	1134
14,86	702	780	559	1049	751
15,96	463	500	328	705	462
17,15	270	300	221	474	272
18,43	153	205	123	284	184
19,81	112	111	65	152	112
FPF [%]	60,04071	60,5847	53,48026	56,77879	62,821885
FPF [%] (<5,8 µm)	76,25716	76,61382	80,09403	73,33578	78,3231764
CMAD [µm]	4,0643	3,97431	3,57464	4,24708	3,84972

Spiolto[®] Respimat[®]

d _{aer}	1. vzorka	2. vzorka	3. vzorka
<0,524	197478	178848	214974
0,542	56	75	107
0,583	36	63	139
0,626	80	31	125
0,73	140	97	192
0,723	316	296	372
0,777	459	450	530
0,835	676	610	711
0,898	810	754	875
0,965	908	902	965
1,037	1047	1052	1159
1,114	1128	1123	1305
1,197	1289	1310	1443
1,286	1509	1467	1632
1,382	1707	1812	1947
1,486	2086	2049	2106
1,596	2370	2365	2514
1,715	2769	2868	2896
1,843	3226	3396	3429
1,981	3778	3972	3775
2,129	4504	4733	4423
2,288	5207	5435	5039
2,458	6162	6041	5662
2,642	6905	7040	6104
2,839	7420	7801	6836
3,051	8248	8627	7319
3,278	8798	9393	7893
3,523	9376	10153	8297
3,786	9725	11008	8737
4,068	10006	11761	8931
4,371	10188	12374	9291
4,698	10174	12849	9337

5,048	10121	13111	9270
5,425	9400	12886	8888
5,829	8806	12314	8727
6,264	8068	11725	8209
6,732	7044	10853	7404
7,234	6207	9877	6811
7,774	5290	8599	6191
8,354	4352	7608	5390
8,977	3429	6109	4497
9,647	2667	5052	3628
10,37	2035	4183	2977
11,14	1582	3192	2374
11,97	1076	2505	1811
12,86	784	1784	1287
13,82	511	1366	895
14,86	317	927	632
15,96	214	599	406
17,15	132	419	306
18,43	86	261	168
19,81	34	155	89
FPF [%]	60,862681	52,409221	56,724779
FPF [%] (<5,8 μm)	77,4224636	69,591205	72,860332
CMAD [μm]	4,06475	4,59974	4,23265

Ultibro[®] Breezhaler[®]

d _{aer}	1. vzorka	2. vzorka	3. vzorka
<0,524	37747	24894	21809
0,542	184	178	260
0,583	226	255	292
0,626	297	308	414
0,73	340	370	502
0,723	434	448	688
0,777	508	597	944
0,835	619	780	1321
0,898	710	1019	1706
0,965	859	1336	2080
1,037	1010	1616	2570
1,114	1178	2013	3021
1,197	1449	2490	3454
1,286	1660	3072	4013
1,382	2010	3737	4680
1,486	2496	4345	5464
1,596	3059	5201	6145
1,715	3657	6386	6964
1,843	4483	7344	7767
1,981	5426	7980	8629
2,129	6157	9012	9154
2,288	7248	9594	9617
2,458	7960	9998	9763
2,642	8382	10124	9454
2,839	8793	9837	9184
3,051	8622	9098	8476
3,278	8392	8553	7758
3,523	7854	7734	6860
3,786	7276	6734	5991
4,068	6589	5861	5084
4,371	5817	5024	4378
4,698	4979	4167	3600

5,048	4365	3488	2975
5,425	3593	2974	2530
5,829	3052	2571	2083
6,264	2527	2145	1676
6,732	2120	1846	1468
7,234	1795	1609	1190
7,774	1475	1340	955
8,354	1160	1049	784
8,977	865	906	600
9,647	751	753	507
10,37	586	644	442
11,14	429	486	308
11,97	322	416	261
12,86	245	314	216
13,82	185	258	164
14,86	111	196	139
15,96	97	148	111
17,15	67	118	63
18,43	51	86	37
19,81	46	73	23
FPF [%]	80,339751	83,96997	85,165352
CMAD [μm]	2,99292	2,64602	2,76

ANORO[®] Ellipta[®]

d _{aer}	1. vzorka	2. vzorka	3. vzorka	4. vzorka	5. vzorka
<0,524	17517	19904	20713	23697	27581
0,542	310	500	470	714	601
0,583	460	723	675	1155	852
0,626	689	1043	883	1651	1239
0,73	956	1526	1329	2439	1705
0,723	1386	2137	1811	3481	2345
0,777	1902	2935	2513	4669	3373
0,835	2433	3792	3168	6021	4402
0,898	2830	4647	3948	7309	5574
0,965	3391	5368	4549	8387	6470
1,037	3699	5819	5033	8978	7362
1,114	3991	6240	5321	9530	7894
1,197	4302	6411	5627	9816	8509
1,286	4571	6715	5957	10221	8791
1,382	5012	6738	6226	10435	9405
1,486	5408	7034	6615	10805	9767
1,596	5760	7419	6722	11224	10169
1,715	6006	7445	6957	11294	10377
1,843	6156	7475	6933	11172	10656
1,981	6271	7404	6925	11200	10289
2,129	6248	7095	6702	10814	10561
2,288	6246	6746	6424	10330	9942
2,458	5990	6271	6060	9739	9265
2,642	5646	5891	5644	8846	8747
2,839	5065	5456	5258	8198	7897
3,051	4693	4829	4887	7416	7250
3,278	4222	4529	4361	6438	6428
3,523	3757	3892	3845	5557	5661
3,786	3327	3324	3332	4715	4789
4,068	2762	2706	2810	4004	4174
4,371	2395	2291	2381	3278	3424
4,698	1953	1849	1898	2725	2810

5,048	1654	1574	1664	2183	2269
5,425	1408	1285	1338	1698	1866
5,829	1168	1076	1185	1361	1495
6,264	903	788	932	1046	1204
6,732	748	600	780	801	946
7,234	631	498	642	602	718
7,774	524	397	586	463	557
8,354	386	315	443	366	433
8,977	321	256	351	262	317
9,647	243	163	314	189	270
10,37	224	139	256	138	206
11,14	157	99	219	96	148
11,97	132	66	169	86	124
12,86	112	68	141	45	92
13,82	88	48	117	36	75
14,86	60	30	102	25	46
15,96	48	33	78	19	32
17,15	30	11	64	8	24
18,43	27	6	64	8	20
19,81	19	7	46	4	17
FPF [%]	81,660354	80,39802	80,078754	80,490265	82,314603
CMAD [μm]	2,0024	1,78346	1,86466	1,75396	1,86337

Brimica® Genuair®

d _{aer}	1. vz.	2. vz.	3. vz.	4. vz.	5. vz.	6. vz.	7. vz.	8. vz.
<0,524	34800	46828	37525	46437	51592	63352	60240	53899
0,542	5927	2244	4282	4730	2789	3790	4450	5144
0,583	7472	3101	5761	6309	3864	5282	5893	6807
0,626	8849	4466	7140	7926	5160	6810	7324	8468
0,73	10198	5985	8714	9515	6654	8646	9162	10201
0,723	11487	7858	10321	10967	8230	10622	10749	11856
0,777	12313	9913	11620	12383	9885	12352	12359	13218
0,835	12695	11623	12899	13248	11648	13660	13368	14062
0,898	13085	12998	13468	14048	12863	14330	13703	14642
0,965	12715	13955	13292	13769	13239	14511	14023	14494
1,037	11978	14020	12921	13369	13099	14150	13058	13676
1,114	11080	13772	12523	12950	12820	13365	12374	13078
1,197	10462	13389	12176	12373	12749	12380	11876	12628
1,286	10137	13299	11977	12039	12564	11961	11199	11975
1,382	9490	13246	11372	11593	12328	11389	10801	11474
1,486	8861	13342	11106	10977	12264	11038	10391	10992
1,596	8155	12803	10830	10738	12289	10393	9940	10438
1,715	7506	12390	10408	10281	12295	9804	9595	10172
1,843	6811	12494	10178	10016	11960	9472	9389	9527
1,981	5963	12386	9873	9758	11943	9027	9157	9192
2,129	5509	12149	9561	9313	12081	8911	8794	8938
2,288	5016	12036	9134	8969	11691	8685	8692	8473
2,458	4447	11638	8884	8682	11063	8349	8463	8132
2,642	3933	10805	8076	7842	10291	7887	7689	7493
2,839	3427	9818	7236	6829	9557	7094	7019	6869
3,051	2895	8756	6403	5836	8051	6326	6002	5884
3,278	2258	7329	5442	4840	6713	5447	4948	4847
3,523	1717	5945	4373	3788	5190	4312	3982	3816
3,786	1334	4490	3160	2728	4013	3212	3047	2868
4,068	920	3256	2364	1854	2844	2464	2249	2219
4,371	598	2369	1545	1276	2066	1721	1479	1455
4,698	359	1599	1076	875	1447	1205	1061	990

5,048	205	1149	742	590	952	862	752	668
5,425	144	788	513	404	638	582	474	410
5,829	77	578	316	275	494	374	369	315
6,264	54	376	229	157	309	294	262	187
6,732	32	242	131	108	206	171	167	122
7,234	25	163	117	74	146	137	112	87
7,774	22	137	68	68	122	89	80	69
8,354	9	80	40	52	91	74	48	56
8,977	8	59	38	34	61	47	47	40
9,647	13	44	26	43	29	28	29	22
10,37	14	35	25	15	25	25	22	23
11,14	7	19	11	14	19	19	15	13
11,97	5	8	6	6	5	9	17	12
12,86	5	9	6	3	8	6	4	4
13,82	0	7	8	3	2	10	1	1
14,86	0	1	1	1	1	4	1	4
15,96	0	1	3	2	1	0	2	1
17,15	0	0	1	2	0	1	2	1
18,43	1	0	0	0	2	1	0	2
19,81	0	0	1	0	0	0	1	0
FPF [%]	56,29966	74,4796	66,7973	65,125	72,994	65,821	64,693	63,44
CMAD [μm]	1,09098	1,50026	1,31672	1,27209	1,47995	1,28466	1,273	1,23876